

Aus dem Institut für Arzneimittel des
Bundesgesundheitsamtes zu Berlin
- Abteilung für experimentelle und klinische Pharmakologie -
Abteilungsleiter: Prof. Dr. med. Günther Stille

**BEEINFLUSSUNG DES ENTZUGES
MORPHINABHÄNGIGER RATTEN DURCH PHARMAKA
MIT WIRKUNG AUF DEN ELEKTROLYTHAUSHALT**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den Medizinischen Fachbereichen
der Freien Universität Berlin

vorgelegt von
Holger Liermann
aus Freiburg
1984

Aus dem Institut für Arzneimittel des Bundesgesundheitsamtes zu Berlin

- Abteilung für experimentelle und klinische Pharmakologie -

Abteilungsleiter : Prof.Dr.med. Günther Stille

BEEINFLUSSUNG DES ENTZUGES MORPHINABHÄNGIGER RATTEN DURCH
PHARMAKA MIT WIRKUNG AUF DEN ELEKTROLYTHAUSHALT

Inauguraldissertation zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
an den medizinischen Fachbereichen der Freien Universität Berlin

Vorgelegt von Holger Liermann aus Freiburg 1984

Referent : Prof.Dr.med.G.Stille

Co-Referent : Prof.Dr.med.M.Wiederholt

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fachbereiche der
Freien Universität Berlin

Promoviert am : 4.6.1984

INHALTSVERZEICHNIS

Seite 1

1.1.1. Einleitung

1.1.2. Allgemeines

1.1.3. Aufgabenstellung

1.1.4. Zielsetzung

1.1.5. Methodik

1.1.6. Ergebnisse

1.1.7. Diskussion

1.1.8. Zusammenfassung

1.1.9. Literaturverzeichnis

1.1.10. Anhang

1.1.11. Glossar

1.1.12. Index

1.1.13. Kurzfassung

1.1.14. Zusammenfassung

1.1.15. Zusammenfassung

1.1.16. Zusammenfassung

1.1.17. Zusammenfassung

1.1.18. Zusammenfassung

1.1.19. Zusammenfassung

1.1.20. Zusammenfassung

1.1.21. Zusammenfassung

1.1.22. Zusammenfassung

1.1.23. Zusammenfassung

1.1.24. Zusammenfassung

1.1.25. Zusammenfassung

1.1.26. Zusammenfassung

1.1.27. Zusammenfassung

1.1.28. Zusammenfassung

1.1.29. Zusammenfassung

1.1.30. Zusammenfassung

1.1.31. Zusammenfassung

1.1.32. Zusammenfassung

1.1.33. Zusammenfassung

1.1.34. Zusammenfassung

1.1.35. Zusammenfassung

1.1.36. Zusammenfassung

1.1.37. Zusammenfassung

1.1.38. Zusammenfassung

1.1.39. Zusammenfassung

1.1.40. Zusammenfassung

Meiner Mutter gewidmet

INHALTSVERZEICHNIS

Seite :

1. Einleitung

1.1. Allgemeines	7
1.2. Opiatrezeptoren	8
1.3. Zelluläre Antwort bei Morphinexposition	13
1.4. Konformationsänderung des Opiatrezeptors. Der "Natriumeffekt"	19
1.5. Arbeitshypothese	22

2. Eigene Untersuchungen

2.1. Material und Methode	
2.1.1. Erkenntnisse früherer Untersuchungen	24
2.1.2. Der Vorversuch	
2.1.2.1. Pharmaka und Tiere	26
2.1.2.2. Kriterien der Entzugsbeobachtung	27
2.1.2.3. Ergebnisse des Vorversuches	29
2.2. Durchführung des Hauptversuches	
2.2.1. Die Versuchstiere	33
2.2.2. Gruppeneinteilung	33
2.2.3. Pharmaka	35
2.2.4. Prinzip des Blindversuches	38
2.3. Statistik	38

3. Ergebnisse des Hauptversuches

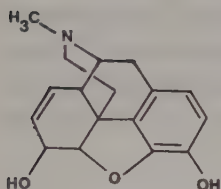
3.1. Inzidenz von Entzugssymptomen	
3.1.1. EXPLORING	40
3.1.2. JUMPING/FLYING	43
3.1.3. TEETH CHATTERING	45
3.1.4. WET DOG SHAKING	49
3.1.5. WRITHING	52
3.1.6. PENILE ERECTION	55
3.2. Präsenz von Entzugssymptomen	
3.2.1. SCREAM ON TOUCH	56
3.2.2. CHEWING	58
3.2.3. PTOSIS	60

3.2.4. EYE TWITCHING	S.63
3.2.5. DIARRHEA	65
3.2.6. SALIVATION	66
4. <u>Diskussion</u>	
4.1. Allgemeines	68
4.2. Die Einzelsymptome	
4.2.1. EXPLORING	71
4.2.2. JUMPING/FLYING	72
4.2.3. TEETH CHATTERING	73
4.2.4. WET DOG SHAKING	74
4.2.5. WRITHING	75
4.2.6. PENILE ERECTION	76
4.2.7. SCREAM ON TOUCH	76
4.2.8. CHEWING	77
4.2.9. PTOSIS	78
4.2.10. EYE TWITCHING	79
4.2.11. DIARRHEA	79
4.2.12. SALIVATION	79
5. <u>Zusammenfassung</u>	80
6. <u>Literaturverzeichnis</u>	82
7. <u>Anhang</u>	
Einzelwertetabellen	95
Lebenslauf	108

1. Einleitung

1.1. Allgemeines

Als Bestandteil des Opiums (eingetrockneter Saft des Schlafmohnes, *Papaver somniferum*) ist Morphin eines der ältesten in der Medizin verwandten Pharmaka. Seine Reindarstellung aus dem Alkaloidgemisch des Opium gelang erstmals 1805 dem Apotheker Wilhelm Adam Sertürner.



MORPHIN

Neben seiner hohen analgetischen Potenz sind auch die Wirkungen des Morphin auf das Nervensystem und die Psyche des Menschen lange bekannt und gefürchtet, vor allem die der Suchterzeugung, des "Opiumhunger", weshalb der Zugang zu dieser Droge schon früh eingeschränkt und der illegale Gebrauch bestraft wurde (Opiumgesetz von 1929, heute : Gesetz über den Verkehr mit Betäubungsmitteln).

Im Folgenden sollen kurz die wichtigsten der gründlich erforschten Morphinwirkungen in Anlehnung an Arbeiten von Herz(36) und Jurna(51) Erwähnung finden.

Die Morphin-Analgesie ist bedingt sowohl durch periphere Dämpfung der Nociceptoren als auch durch verschiedene ZNS-vermittelte Wirkungen : Hemmung der schmerzinduzierten polysynaptischen Fluchtreflexe, Dämpfung der reflektorischen Sympathikus-aktivierung, Veränderung des affektiven Schmerzerlebens. Bei den zentralen Morphinwirkungen gibt es dämpfende (Analgesie, Sedation, Atemdepression, antitussive und antiemetische Wirkung) und erregende (Miosis, initiales Erbrechen ..) - peripher kommt es zu einer Tonusverminderung der Gefäßmuskulatur und so zur Hypotonie, andererseits wird der Tonus des Pylorus, Sphinkter Oddi und Sphinkter vesicae externus gesteigert. Am menschlichen Darm bewirkt Morphin eine Obstipation infolge unkoordinierter Hyperperistaltik, während im Tierversuch eine kontraktionshemmende Wirkung beobachtet wird.

Bei Überdosierung kennen wir als charakteristische Symptome das Koma, extreme Atemdepression, Miosis, Cyanose, Hypothermie, Areflexie, Atonie der Skelettmuskulatur u.a. .

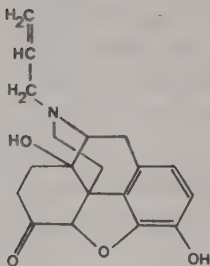
Chronische Morphinverabfolgung hat zwei Phänomene zur Folge : Abhängig-

keit (psychisch/physisch) und Toleranzentwicklung, d.h. gleichbleibende Dosen vermögen die meisten der Morphin-Akutwirkungen nicht mehr auszulösen; hierzu sind vielmehr Dosissteigerungen nötig, wobei allmählich Dosen toleriert werden, die bei erstmaliger Gabe letal wären (15).

Wird dem chronisch morphinexponierten Organismus das Pharmakon entzogen, treten eine Reihe charakteristischer Symptome in Erscheinung, die man als Ausdruck der überschießenden Reaktion von zuvor supprimierten Mechanismen des protektiven Systemes begreifen kann (51). Es seien einige dieser Symptome erwähnt, die gleichermaßen beim Menschen, aber auch bei der Ratte beobachtet werden können: Allgemeinsymptome (Ruhelosigkeit, Aggressivität, Zittern, Gewichtsverlust) sind hierbei zu unterscheiden von den Zeichen des überschießenden Sympathikotonus (Piloerektion, Blutzuckererhöhung) und Parasympathikotonus (Tränen- und Speichelfluß, Diarrhoe, Bauchkrämpfe).

1.2. Opiatrezeptoren

Die in den letzten dreißig Jahren erheblichen Forschungsbemühungen auf dem Gebiet der Opiate (mittlerweile weit mehr als 2000 wissenschaftliche Arbeiten), besonders aber die teilweise und vollständige Synthese von Substanzen mit morphinartiger Wirkung erbrachte zwei wichtige Erkenntnisse: all diese Pharmaka haben strukturell große Ähnlichkeit mit dem Morphinmolekül, und es ist immer nur das linksdrehende Enantiomer der Substanz wirksam. Diese Beobachtung führte schon früh zu der Postulation der Existenz von Opiatrezeptoren an der Zelloberfläche. Man vermutete einen durch den Rezeptor-Opiat-Komplex aktivierbaren Transmissionsfaktor (Akzeptor), der für die nachgeschaltete Zellantwort verantwortlich sei.



NALOXON

Bedeutsam war die Entdeckung, daß der Ersatz der N-Methylgruppe durch längere Alkylreste oder Cyclopropyl zu Substanzen führte, die eine partielle oder vollständige (z.B. Naloxon) morphinantagonistische Wirkung besitzen. Da es sich um einen kompetitiven Antagonismus handelt, wurde gefolgert, daß Agonisten und Antagonisten um die gleiche Bindungsstelle, also ein und denselben Rezeptor konkurrieren. Klinisch fanden die

Antagonisten Anwendung bei der Behandlung der Morphinintoxikation.

Bereits 1966 konnten Simon et al.(92) an Gewebshomogenaten (durch mechanische Zellzerstörung und anschließende Zentrifugation gewonnene definierte Zellkompartimentfraktionen, z.B. Mitochondrien-, Mikrosomenfraktionen usw.) die Bindung radioaktiv markierter Opiate demonstrieren. Bei diesem und folgenden Experimenten wurde jeweils die Bindung an synaptosomale Homogenate von Nervenzellen untersucht - dem Ort der postulierten Rezeptoren also.

Es dauerte volle sieben Jahre, ehe Simon (93), Terenius (103) und Snyder (78) unabhängig voneinander beweisen konnten, daß der größte Teil der Opiatbindung an Rattenhirnhomogenate stereospezifischen Gesetzen folgte. Sie zeigten, daß die im Homogenat gebundenen Opiate durch linksdrehende Analoga verdrängt werden, nicht aber durch deren rechtsdrehende Enantiomere.

Stereoselektive Opiatrezeptoren wurden gefunden beim Menschen und allen Vertebraten (37), nicht aber bei Wirbellosen (79). Wegen der auffallend starken Opiatbindung an synaptosomale Homogenatfraktionen (39,80) schloß man auf eine synapsennahe Rezeptorlokalisation.

Es wurde gezeigt, daß die Opiatbindung einer Sättigungskinetik folgte, die Konzentration gebundenen Opiates betrug bei Sättigung durchschnittlich 0,25 pmoI pro mg Hirneiweiß. Sowohl Agonisten als auch Antagonisten wurden mit hoher Affinität gebunden, wobei die Bindungsstärke gut korrelierte der zentralen und peripheren pharmakologischen Potenz der jeweiligen Substanz (25,98). Eine verminderte Affinität fand sich bei Zusatz proteolytischer Enzyme (76,93) und einer Vielzahl anderer Eiweiße (104), desgleichen bei Zusatz von Phospholipid A (76). Die Bindung war am stärksten bei pH 6,5-8,0.

Auch andere Substanzen besitzen Affinität zu Opiatrezeptoren, vor allem die Neuroleptika (17,26,98).

Aufgrund der genannten Ergebnisse wurde fortan für Opiatrezeptoren gefordert: - stereoselektive Opiatbindung, - die Bindung weist eine Sättigungskinetik auf, - Opiate und Antagonisten werden mit hoher Affinität gebunden, - es besteht ein hohes Maß an Übereinstimmung zwischen der Bindungsstärke einer Substanz am Rezeptor und deren pharmakologischer Wirksamkeit.

Zur Erfassung der pharmakologischen Potenz eines Opiates wurden einfache tierversperimentelle Modelle entwickelt, von denen einige erwähnt seien : Erfassung der Analgesie durch thermische Schmerzreize (Heizplatte,..) und Registrierung des Zeitintervalles bis zum Einsetzen des charakteristischen Fluchtreflexes (Lecken der Pfote,..) . Registrierung der notwendigen Opiatdosis zur Hemmung serotonininduzierter Kontraktionen des isolierten Meerschweinchen-Ileums. Verhaltensbeobachtungen -v.a.an Ratten- zur Erfassung der Toleranzentwicklung , z.B. Auftreten und Schwinden von Katatonie und Katalepsie (15,99) oder ipsilateraler Drehbewegung bei einseitig hirnlädierten Tieren (15). Erfassung physischer Abhängigkeit durch durch provozierten Entzug des Morphin und Versuch der quantitativen Beurteilung des Entzugssyndromes (näher ausgeführt unter 2.1.1.) .

Eine gründliche Studie zur Erfassung der regionalen Verteilung der Opiatrezeptoren führten Hiller et al.(37) 1973 an Gehirnen Verstorbener durch: Während in Homogenaten der weißen Hirnsubstanz und verschiedenen cerebellaren Regionen das untersuchte ^3H -Etorphin überhaupt nicht gebunden wurde , war eine auffällig starke Bindung in den verschiedenen Abschnitten des Limbischen Systemes zu registrieren. Die Ergebnisse stimmten überein mit denen von Kuhar et al.(59) , die die Dihydromorphinbindung im Gehirn von Menschen und Affen untersuchten. Die Orte höchster Rezeptordichte waren identisch mit denen der höchsten Konzentration an Endorphinen (91) , worauf später noch eingegangen wird. Auch Experimente mit Hirnstromableitung und gezielter Elektrostimulation einzelner Hirnareale hatten das Limbische System als wichtigsten zentralen Angriffsort der Opiate erkennen lassen (11,49,52).

Mulé et al.(75) und später auch Shen et al.(90) demonstrierten die Opiatbindung in vivo. Sie applizierten den lebenden Tieren markierte Opiate, die in den anschließend hergestellten Hirnhomogenaten durch unmarkierte Analoga verdrängt wurden. Das Homogenatmodell wurde in der Folge immer weiter verfeinert, der Anteil fälschlich miterfaßter unspezifischer Opiatbindung im Homogenat erheblich reduziert (82).

Noch exaktere Ergebnisse lieferten Untersuchungen, die die autoradiographischen Eigenschaften der Membranfraktion erfaßten ; später wurden mit dieser Methode auch Gewebsschnitte untersucht, was die Erforschung

der Rezeptorlokalisation erheblich voranzubringen vermochte. Die ersten Ergebnisse mit dieser neuen Methode lieferten Pert et al.(83), die die Fähigkeit des Levallorphan, nicht aber seines inaktiven Enantiomers Dextrallorphan zeigten, den absoluten Hirngehalt an ^3H -Diprenorphin nach Präinkubation mit dieser Substanz um 75% zu reduzieren.

Mit Hilfe der hochsensiblen autoradiographischen Verfahren gelang die Entdeckung neuer Areale hoher Opiatbindungsfähigkeit, was die Mannigfaltigkeit der Opiatwirkungen auf den Organismus transparenter machte. So entdeckten Atweh et al.(2) hohe Rezeptordichte im Rückenmarkhinterhorn als Korrelat der bekannten Opiatanalgesie auf spinalem Niveau. Im Zusammenhang mit der antitussiven Wirkung war die Rezeptordichte in der Medulla oblongata - im Verlauf der visceralen Afferenzen von Vagus und Glossopharyngeus - bemerkenswert; weiterhin konnte starke Opiatbindung festgestellt werden im gesamten Verlauf der akzessorischen optischen Bahnen (3), in den Corpora amygdaloidea und weiteren Regionen (4).

Bezüglich der Frage der anatomischen Ortsgebundenheit opiatinduzierter Verhaltensänderungen wurden die Corpora amygdaloidea und das Frontalhirn genauer untersucht: Hiller et al.(39) fanden eine hohe Rezeptordichte dieser Regionen bei Tieren, die auf einmalige Morphingabe eher depressiv-verstörtes Verhalten zeigen, z.B. Affen (50), während die Rezeptordichte nur halb so hoch war bei Tieren, die nach Morphingabe aggressiv-erregtes Verhalten zeigen, z.B. Katzen (50). Die genannten Tierarten verhalten sich nach Amygdaloidektomie genauso wie nach akuter Morphingabe (5,69)! Es galt somit als bewiesen, daß die geschilderte Symptomatik nach Morphingabe auf eine Wirkung in eben diesem anatomischen Gebiet zurückzuführen ist.

Von Clendeninn (18) und Coyle (24) wurde die enge Verknüpfung der Entwicklung der Opiatrezeptoren mit der ontogenetischen Hirnentwicklung gezeigt: Während im Gehirn der Ratte in den ersten drei Lebenswochen, wo auch ein Großteil der Hirnentwicklung abläuft, die Rezeptordichte je nach Hirnregion bis zu 800-fach zunimmt, bleibt sie beim Meerschweinchen, das bereits bei Geburt ein voll entwickeltes Gehirn besitzt, postpartal konstant.

Dieses Phänomen, wie auch die generelle Frage, warum im Nervensystem

sämtlicher Vertebraten Bindungsstellen für pflanzliche Alkaloide vorhanden sind und die Zeitalter der Evolution überdauern konnten, unterstrich die Vorstellung einer physiologischen Bedeutung dieser Rezeptoren und intensivierte die Suche nach endogenen Liganden.

Erhärtet wurde die These der Existenz eines zentralen, schmerzsupprimierenden, opiatähnlichen Systemes durch Liebeskind et al.(64,72), die opiatartige, naloxonrefraktäre (1) Analgesie durch Elektrostimulation verschiedener Hirnareale auszulösen vermochten. Offensichtlich waren durch die Elektrostimulation hirneigene Opiode freigesetzt worden !

Schließlich gelang es Hughes et al.(43,44), aus Schweinehirn einen Faktor zu isolieren, der in vitro opiatartige Eigenschaften besaß. Davon unabhängig extrahierten Terenius et al.(105,106) aus Ratten- und Kalbhirnen eine ähnliche Substanz; das gleiche gelang später auch noch Pasternak et al.(77). All diese Substanzen hatten vieles gemeinsam : Aufspaltbarkeit durch Peptidasen, Wasserlöslichkeit, Molekulargewicht 800 - 1200 . Der im Schweinehirn gefundene Faktor wurde analysiert (45) und bestand aus den beiden Pentapeptiden Tyr-Gly-Gly-Phe-Met und Tyr-Gly-Gly-Phe-Leu , die fortan als Met- und Leu-Enkephalin bezeichnet wurden . Die Aminosäuresequenz(AS) des Letztgenannten war identisch mit der AS Nr.61-65 des 1964 von Li (63) isolierten Hypophysenhormones β -Lipotropin (β -LPH), dessen physiologische Bedeutung bis dahin unklar gewesen war . Auch die in der Folge isolierten "Endorphine" schienen sämtlich Bruchstücke von β -LPH zu sein : so extrahierten Guillemin et al.(33,65) aus dem basalen Hypothalamus des Schweinehirns das sogenannte α -Endorphin ; Cox (23) und Bradbury (12) fanden das hochpotente β -Endorphin (der AS 61-91 und somit dem C-terminalen Fragment von β -LPH entsprechend). Alle Endorphine verhielten sich bezüglich Rezeptorbindung und biologischer Wirksamkeit wie Morphin-Agonisten. Hohe Endorphinkonzentrationen fanden sich in den durch hohe Opiatrezeptorendichte gekennzeichneten Hirnkompartimenten, vor allem im limbischen System (91), wobei ein regional unterschiedliches Verteilungsmuster der verschiedenen Endorphine erkennbar wurde , insbesondere beim Vergleich von Enkephalinen und β -Endorphin (36). Die physiologische Bedeutung der Endorphine und des β -LPH , welches selbst keine Opiatwirkung besitzt, ist noch unklar und Gegenstand intensiver Forschungsbemühungen.

Ausgesprochen frustrierend verliefen die bisherigen Bemühungen um die Darstellung des Opiatrezeptors selbst. Lediglich Simon et al.(96) lieferten ein vielversprechendes Ergebnis durch die Isolierung eines Etorphin-bindenden Moleküles des MG 400000. Loh et al.(66) entdeckten, daß Cerebrosidsulfat Opiate stereospezifisch zu binden vermag. Sie stellten fest, daß Mäuse mit angeborenem Cerebrosidsulfat-Mangel zur Analgesieerzeugung höhere Opiatdosen benötigen als intakte Tiere, was die Bedeutung dieser Substanz für die Opiatbindung in vivo unterstreicht (67).

1.3. Zelluläre Antwort bei Morphinexposition

Schon früh war die Bedeutung des Adenylat-Cyclase(AC)-Systemes für die opiatvermittelte Zellantwort deutlich geworden, indem Ho (40) 1973 zeigte, daß der durch Phosphodiesterase-Hemmer induzierte intrazelluläre Anstieg von cyclischem Adenosinmonophosphat(cAMP) die Opiatanalgesie erheblich abschwächte. (AC ist also verantwortlich für die Reaktion $ATP \rightarrow cAMP$, Phosphodiesterase für die gegenläufige Reaktion).

Collier et al.(20) fanden eine morphininduzierte und naloxonrefraktäre Hemmung der PGE_1 -empfindlichen AC im Rattenhirnhomogenat, während die basalen cAMP-Spiegel unbeeinflusst blieben. Man glaubte, hiermit eine zelluläre Grundlage der Opiatanalgesie gefunden zu haben. In einer Folgestudie (21) zeigte sich eine hohe Übereinstimmung zwischen dem Ausmaß der PGE_1 -AC-Hemmung der untersuchten Substanzen und deren Rezeptoraffinität, ihrer analgetischen Potenz sowie ihrer Wirksamkeit an peripheren Opiatrezeptoren.

Nachdem Klee et al.(55) die Existenz von Opiatrezeptoren an den Hybriden einer Tumorzellkultur aus Neuroblastom- und Gliomzellen(NxG) hatten beweisen können, wurde dieses neue in-vivo-Modell verstärkt in die Forschungsbemühungen mit einbezogen. Anhand solcher Kulturen und deren Homogenaten zeigten Sharma et al.(88) die Fähigkeit der Opiate, sowohl die basale, als auch die PGE_1 - und die Adenosin-sensitive AC-Aktivität bei akuter Morphingabe zu hemmen. Diese Effekte waren aufhebbar durch Naloxon, das seinerseits keinen Einfluß auf die AC-Aktivität hatte. Ähnliche Ergebnisse erzielten in unabhängigen Studien Klee (56) und

Brand (13), die die Hybriden mit Endorphinen inkubierten. Traber et al. (107) untersuchten die elterlichen Reihen der NxG-Hybriden. Sie fanden eine schwache Hemmbarkeit der PGE_1 -sensitiven AC durch Morphin bei Neuroblastomzellen, nicht aber bei Gliomzellen. Da Neuroblastomzellen - im Gegensatz zu Gliomzellen - Opiatrezeptoren besitzen (wenngleich nur wenige), wurde gefolgert: das Ausmaß der opiatbedingten AC-Hemmung ist abhängig von der Anzahl der Opiatrezeptoren einer Zelle.

Die Untersuchung der cAMP-Konzentration nach in-vivo-Gabe von Morphin zeigte regionale Unterschiede: Iwatsubo (48) fand die AC-Aktivität in Homogenaten des Nucleus caudatus erhöht (!). Bei Tieren, die in vivo kein Morphin erhalten hatten und deren Hirnhomogenate postmortal mit Morphin inkubiert wurden, konnte dieses Phänomen nicht beobachtet werden, was die Bedeutung der Zellintegrität und Notwendigkeit intakter Rezeptoren für die opiatvermittelte AC-Beeinflussung unterstrich. Bonnet (8,9) verfuhr methodisch ähnlich und stellte fest: nach in-vivo-Gabe von Morphin kommt es zu einem cAMP-Anstieg in Zellen des Thalamus und Striatum, hingegen zu einem Abfall in der Substantia nigra und im periventrikulären Grau. Diese Phänomene sind naloxonrefraktär und an einen Serum-Calciumspiegel unter 1,3 mM gebunden.

Bei Untersuchungen von Gewebs-Feinschnitten des Ratten-Striatum fanden Minneman et al. (74) eine teilweise Suppression der basalen und vollständige Unterdrückung der Dopamin-sensitiven AC-Aktivität. Diese Effekte waren naloxonrefraktär und an integrale Zellen gebunden, also nicht zu beobachten an Homogenaten.

Neben der AC-Beeinflussung bei akuter Morphingabe wurde bald auch die Bedeutung von Anpassungsvorgängen auf dieser zellulären Ebene bei chronischer Opiatexposition deutlich und so die zellulären Grundlagen der Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung verständlicher. Ho et al. (41) fanden eine beschleunigte Toleranzentwicklung bei Tieren, die gleichzeitig mit cAMP behandelt wurden. Collier et al. (22,30) konnten durch Behandlung mit Phosphodiesterase-Hemmern ein Verhaltensmuster erzeugen, das dem Opiat-Entzugssyndrom glich. Mehta et al. (73) fanden den cAMP-Gehalt im Rattenhirn erhöht, wenn die Tiere einen naloxoninduzierten Opiatentzug durchgemacht hatten.

Aus diesen Ergebnissen wurde gefolgert, daß es sich bei starker intra -

zellulärer cAMP-Erhöhung um das Korrelat des Opiatentzuges handeln müsse.

Gründlich untersuchten Sharma et al.(88,89) zelluläre Anpassungsphänomene bei chronischer Morphinexposition an den NxG-Kulturen : während hier bei akuter Morphingabe die basale und PGE_1 -sensitive AC-Aktivität supprimiert wurde, lag sie nach 2-3-tägiger Exposition wieder im Normbereich, nach 4 Tagen sogar leicht darüber. Bei Entfernung von Morphin aus dem Inkubationsmedium nach mehrtägiger Vorbehandlung war ein deutlicher, binnen eines Tages wieder reversibler cAMP-Anstieg zu verzeichnen. Dieser Anstieg war noch ausgeprägter bei zusätzlicher Verabreichung von Naloxon . Ähnliches fanden Traber et al.(108) : wurden Hybriden nach mehrstündiger Morphinexposition mit PGE_1 behandelt, kam es zu einer überschießenden AC-Aktivierung, die sich nur durch sehr hohe Morphindosen wieder unterdrücken ließ. Die Empfindlichkeit des PGE_1 -sensitiven AC-Systemes war also verändert - nämlich erhöht ! Derartige Phänomene waren nach Vorbehandlung mit Naloxon nicht zu beobachten.

Die Morphineffekte bei diesen einfachen Experimentalmodellen faßt Herz in einem Übersichtsaufsatz von 1980 (36) wie folgt zusammen : Opiate hemmen bei Akutgabe die AC-Aktivität. Bei chronischer Exposition nimmt diese Hemmung ab und schwindet schließlich. Der Grund hierfür ist eine gegensteuernde intrazelluläre AC-Aktivierung, die solange erfolgt, bis wieder normale cAMP-Spiegel vorliegen (entsprechend einem Regelkreis - Modell). Die Zelle ist nun morphintolerant, d.h.gleichbleibende Morphindosen können die AC-Aktivität nicht mehr unterdrücken. Andererseits besteht nun aber auch eine Abhängigkeit von der kontinuierlichen Morphinzufuhr, um den intrazellulären cAMP-Level konstant zu halten. Wird nämlich bei dieser Konstellation das Morphin abrupt entfernt, kommt es zu einem ungezügelter cAMP-Anstieg , den man als "Entzugerscheinung" auf zellulärem Niveau begreifen kann. Eine graphische Darstellung dieser Phänomene liefert Fig.1 .

Neben diesen direkten morphinvermittelten Wirkungen spielen bei der Toleranzentwicklung gegenüber Opiaten in vivo eine Reihe zwischengeschalteter, indirekt-wirkungsvermittelnder Systeme eine wichtige Rolle, vor allem die Beeinflussung des Catecholaminergen Systemes. Die Bedeutung

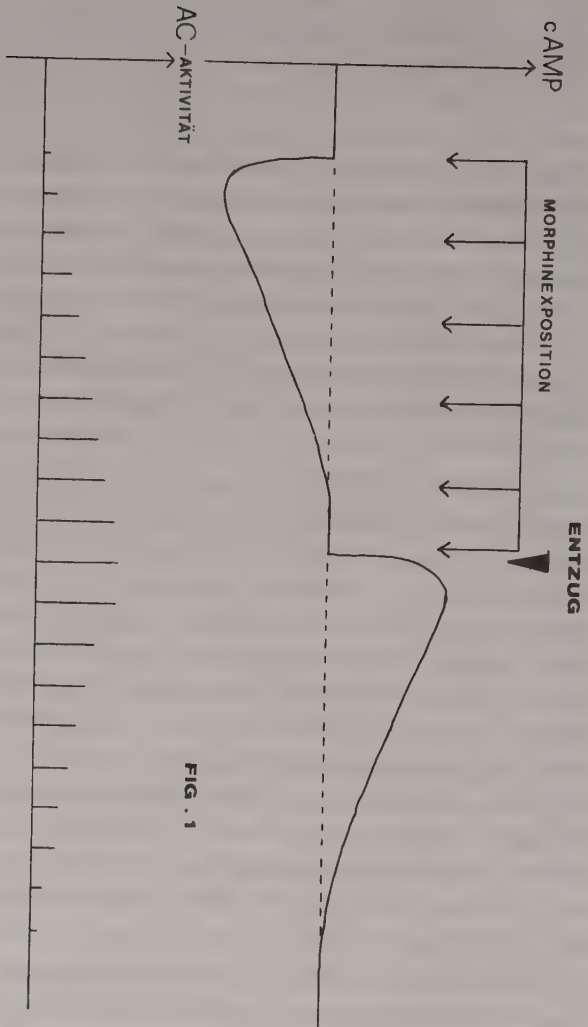


FIG. 1

Veränderung der intrazellulären Adenylatcyclase(AC)-Aktivität und des Gehaltes an cyclischem Adenosin-Monophosphat (cAMP) bei Tumorzellkulturen unter dem Einfluß chronischer Morphineexposition und beim Morphinentzug. (nach Herz)

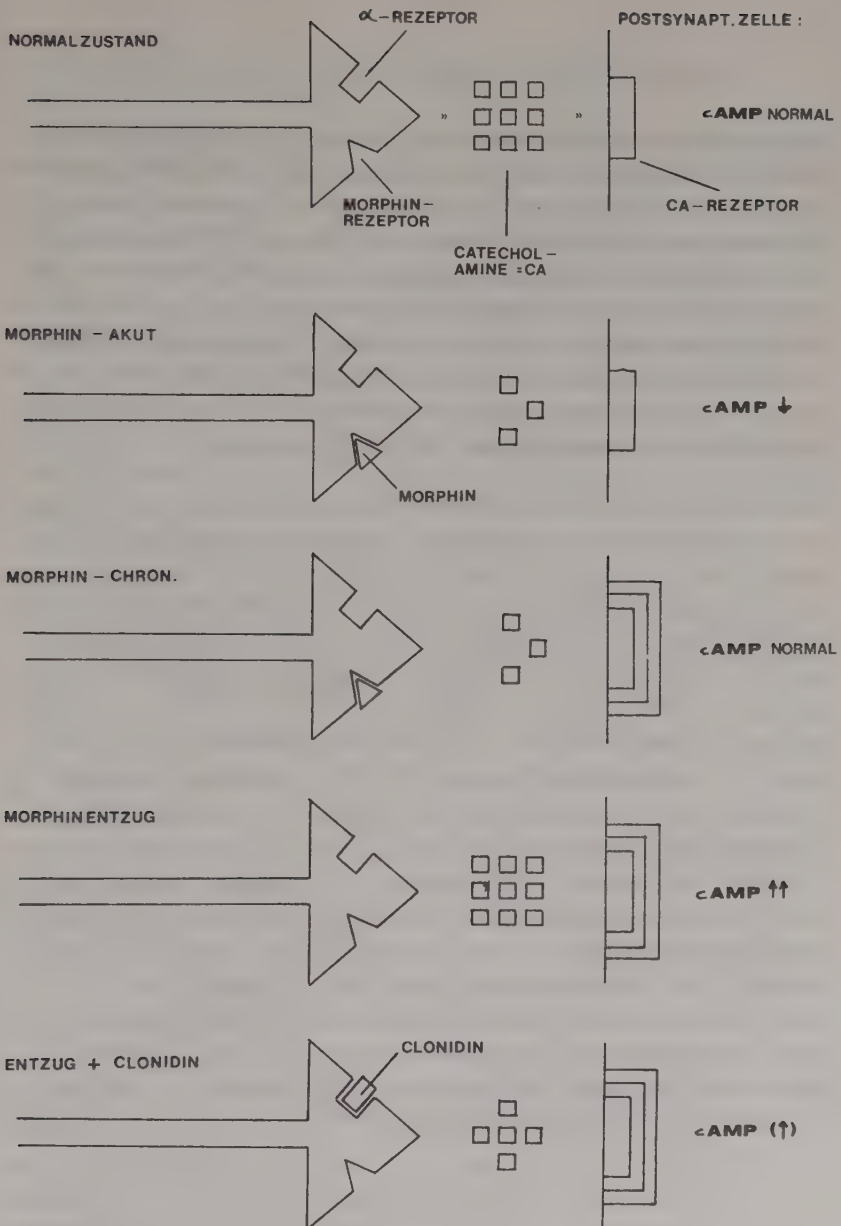


FIG. 2

(Erläuterungen auf Seite 18)

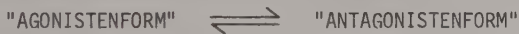
dieses Systemes für die Ausprägung des komplexen Entzugssyndromes von Tieren wurde gründlich untersucht, die wichtigsten Erkenntnisse seien genannt: Die Ausprägung des vollen Entzugsbildes ist an das Vorhandensein von Neurotransmittern gebunden (19,35,112) / im Morphinentzug fällt die Catecholamin(CA)-Konzentration in bestimmten Hirnkompartimenten schlagartig ab, beispielsweise im Striatum (62,71,109) / verschiedene Dopaminergika verstärken die zentralnervöse Entzugssymptomatik (35,62,112), während sie keinen Einfluß auf Symptome spinalen Niveaus nehmen (70) / bei Applikation extrem hoher CA-Dosen kann sich das Vollbild des Entzugssyndromes nicht entwickeln (35).

Diese und andere Ergebnisse werden in der Arbeit von Schwartz (87) wie folgt zusammengefaßt und interpretiert (vergl.hierzu auch Fig.2): Morphin hemmt über einen präsynaptischen Rezeptor die Freisetzung catecholaminerger Neurotransmitter, was bei chronischer Exposition Anpassungsvorgänge der postsynaptischen Zelle nach sich zieht, die nun auf die reduzierte Transmittermenge mit erhöhter Empfindlichkeit reagiert und so ihre cAMP-Konzentration konstant halten kann. Bei Entzug von Morphin kommt es zu einer überschießenden Freisetzung von Catecholaminen ("Transmittersturm"), was in der nun hochsensiblen postsynaptischen Zelle zu ungezügelter cAMP-Erhöhung führt. Diese Vorgänge sind erheblich abschwächbar durch Clonidin, ein Antisymphathikotonikum mit selektiver Wirkung auf präsynaptische α_2 -Rezeptoren. Besetzung dieser Rezeptoren drosselt die Catecholaminfreisetzung, cAMP steigt postsynaptisch nur mäßig an, wenn Morphin nach chronischer Gabe abrupt entzogen wird. Von Gold et al.(32) war dieses Phänomen bereits 1978 mit Erfolg zur Abschwächung des Heroinentzuges von Süchtigen eingesetzt worden und auch in der Bundesrepublik stößt dieses therapeutische Konzept auf zunehmendes Interesse - nicht zuletzt seit der Übersichtsarbeit von Keup (53) im Deutschen Ärzteblatt.

1.4. Konformationsänderung des Opiatrezeptors. Der "Natriumeffekt"

Aufgrund zweier widersprüchlicher Forschungsergebnisse war bereits 1973 vermutet worden, daß der Opiatrezeptor in unterschiedlichen Konformationen vorliegen müsse: während Pert und Snyder (78) bei Homogenatuntersuchungen mit NALOXON nach Zusatz von Salz zum Inkubationsmedium keine Veränderung der Rezeptoraffinität beobachteten, beschrieben Simon et al. (93) eine deutlich verschlechterte Bindung von ETORPHIN und anderen Morphinagonisten bei Salzzusatz. Pert et al. (81) zeigten später, daß dies ein spezieller Effekt des Natrium ist, während andere Kationen (mit Ausnahme des schwach wirksamen Lithium) die Opiatbindung nicht beeinflussen. Dieser sogen. NATRIUMEFFEKT war am stärksten ausgeprägt bei einer Konzentration von 100 mM. Neben der natriuminduzierten Verschlechterung der Opiatagonisten-Bindung konnte ferner eine Bindungsverbesserung für Antagonisten festgestellt werden (93).

Da Einigkeit bestand in der Einschätzung, es gebe nur einen Rezeptor für Agonisten und Antagonisten, folgerte Simon, daß dieser in zwei unterschiedlichen Konformationen vorliegen müsse, welche dem Massenwirkungsgesetz folgend in einem Gleichgewicht zueinander stünden:



Der Natriumeffekt beruhe somit auf einer Verschiebung des Gleichgewichtes zugunsten der Antagonistenform des Rezeptors. Simon (95) erhärtete diese Hypothese eindrucksvoll durch Experimente mit der alkylierenden Substanz N-ethyl-maleimide (NEM), die mit einer Sulfhydryl(SH)-Gruppe des Rezeptormoleküls eine feste Bindung einzugehen vermag und den Rezeptor so für anschließend zugesetzte Opiate "maskiert". Die Beobachtung, daß eine Präinkubation mit Opiaten ihrerseits die SH-Alkylierung durch NEM stark abschwächt, wurde als weiteres Indiz für die enge räumliche Beziehung von SH-Gruppe und Opiatbindungsstelle erkannt. Simon konnte zeigen, daß die Rezeptorinaktivierung durch NEM erheblich abgeschwächt wurde bei Zusatz von Natrium zum Versuchsmedium, vor allem bei einer Konzentration von 100 mM. Lithium bewirkte ähnliches, jedoch schwächer, andere Kationen waren wirkungslos. Da das Natrium selbst keinen Einfluß auf die SH-Gruppe nimmt, wurde der beobachtete Effekt

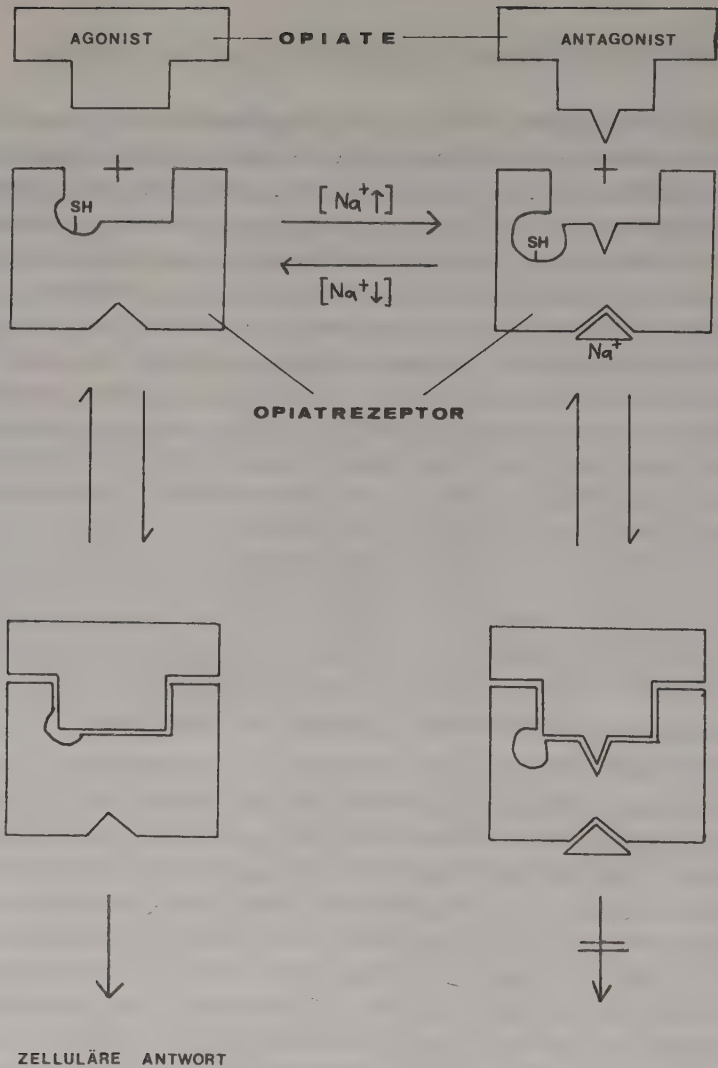


FIG. 3

Konformationsänderung des Opiatrezeptors : Bedeutung der extrazellulären Natriumkonzentration

über eine Konformationsänderung der Opiat-Bindungsstelle interpretiert. Diese hat sowohl eine verbesserte Antagonistenbindung zur Folge als auch eine Maskierung der SH-Gruppe. Zur Veranschaulichung dieser Interpretation sei auf Fig.3 verwiesen.

In der Folge wurden eine Reihe Versuche durchgeführt zur Frage der Bedeutung des Natriumeffektes in vivo ; so auch im Arzneimittelinstitut des Bundesgesundheitsamtes zu Berlin (AIB), wo Stürzebecher und Kabir (101) zeigten, daß chronische Morphingabe bei Ratten zu einer erheblichen Wasser- und Natriumretention führt. Dies hatte die Frage aufgeworfen, ob möglicherweise neben den bereits erwähnten zellulären Anpassungsmechanismen auch der Natriumeffekt - über verschlechterte Agonistenbindung - eine Rolle bei der Toleranz- und Abhängigkeitsentwicklung spielen könne. Im Widerspruch zu derlei Überlegungen standen allerdings Ergebnisse von Huidobro et al.(47) des gleichen Jahres (1979): sie hatten Wasser- und Natriumretention nur bei akuter Morphingabe beobachtet und eine Toleranzentwicklung gegenüber dieser Morphinwirkung bei chronischer Applikation der Droge beschrieben. Auch lagen Ergebnisse von Bonnet et al.(10) und Klee et al.(54) vor, denen zufolge es im Gehirn chronisch morphinbehandelter Ratten weder zu einer Änderung der Anzahl noch der Affinität der Opiatrezeptoren komme.

Beim Akutversuch (einmalige Morphingabe) hingegen ließ sich der Natriumeffekt in vivo eindrucksvoll demonstrieren durch Plaschke (84), die eine Abschwächung der Morphinanalgesie bei gleichzeitiger intraventrikulärer Applikation von Kochsalz beobachtete, während dieser Effekt bei Injektion äquiosmolarer Saccharose fehlte.

Bereits 1978 hatten im AIB Experimente mit natriuretischen Pharmaka bemerkenswerte Ergebnisse geliefert (15) : an Ratten wurde das typische Morphinakutsymptom der Katalepsie und das für einseitig hirnlädierte Tiere charakteristische Toleranzphänomen der ipsilateralen Drehung nach Morphininjektion untersucht. Die Tiere wurden gegenüber zweimaliger täglicher s.c.-Gabe von Morphin tolerant gemacht, wobei Folgendes auffiel : etwa nach einer Woche war Katalepsie nicht mehr zu beobachten, während es in den ersten Tagen der Behandlung noch deutlich im Vordergrund gestanden hatte. Stattdessen traten nun ipsilaterale Drehbewegungen in den Vordergrund. Wurde nun vor Morphingabe Lasix intraperi-

toneal(i.p.) appliziert, kam es zu einer Inversion der geschilderten Symptome : Abschwächung der Drehbewegungen und Wiederauftreten von Katalepsie. Während das Akutsymptom Katalepsie in der Regel nach dreitägiger Morphinbehandlung völlig geschwunden war, zeigten es Tiere, die zusätzlich Spironolacton (50 mg/kg/d) erhalten hatten, noch am fünften Tage. Bei Tieren der Morphin-Toleranzstufe 2x50 mg/kg/d senkte einmalige Gabe von 50 mg/kg Spironolacton die LD_{50} des Morphin von 1350 mg/kg auf 850 mg/kg. Zusammenfassend war also festzustellen : Saluretisch wirkende Pharmaka erhöhen die Empfindlichkeit gegenüber Morphin und verzögern die Toleranzentwicklung , was durch einen Natriumeffekt (gemäß den Ausführungen auf S.19-21) in vivo erklärbar wäre.

In einer weiteren Arbeit am AIB zeigten Goedecke et al.(31), daß die analgetische Potenz des Morphin erhöht wird durch vorherige Verabreichung von Furosemid und K-canrenoat, einem Spironolacton-Analogen . Eltsova et al.(28) fanden eine Abschwächung der Morphinanalgesie bei Vorbehandlung mit dem natriumretinierenden Desoxycorticosteronacetat (DOCA), einem Aldosteronanalogen.

Zusammenfassend läßt sich also feststellen, daß offensichtlich auch in vivo Einiges auf eine Modifikation der Morphinwirksamkeit bei Verabreichung von Pharmaka mit Wirkung auf den Elektrolythaushalt hinwies : natriuretisch wirksame Pharmaka erhöhen die zelluläre Ansprechbarkeit auf Morphin, Mineralocorticoide hingegen reduzieren sie.

1.5. Arbeitshypothese

Abgeleitet von den zuletzt genannten Ergebnissen war die Grundüberlegung der Arbeitshypothese die folgende : wird beim Naloxon-induzierten Morphinentzug dem Körper Natrium durch hohe Dosen Saluretica entzogen , so könnte dies über die erhöhte zelluläre Morphinempfindlichkeit eine verbesserte Opiat- , hingegen eine verschlechterte Antagonistenbindung und somit ein insgesamt schwächeres Entzugssyndrom erwarten lassen. Geprüft werden sollten die Pharmaka Furosemid und Spironolacton. Die Gabe eines Mineralocorticoids könnte das Gegenteil - eine Entzugsverstärkung also - erwarten lassen, falls die Substanz bei der Ratte

tatsächlich eine ausgeprägte Natrium-restriktion bewirken sollte. Bei physiologischerweise bei der Ratte bereits vorhandener tubulärer Reabsorption vor über 99 % des glomerulär filtrierte Natriums und gleichzeitig mannigfaltigen extrarenalen Wirkungen dieser "Stresshormone" war allerdings klar, daß man etwa auftretende Unterschiede der so behandelten Tiere gegenüber einer Kontrollgruppe nicht allein einem "Natriumeffekt in vivo" würde zusprechen können. Verwandt wurde Desoxycorticosteron - acetat (DOC).

Als vierte Substanz mit Wirkung auf den Elektrolythaushalt wurde ADH untersucht, bei der auf der einen Seite die vasopressorische Wirkung zu berücksichtigen war, die sich möglicherweise auf die Entzugsstärke auswirken könnte. Andererseits führt ADH über seinen Angriff an den renalen Sammelrohren zu einer hypotonen Hyperhydratation bei Erhöhung des gesamten intrakorporalen Natriums. Es war vor Versuchsbeginn nicht klar, inwieweit chronische Verabfolgung zur Erzeugung dieses Phänomens nötig ist. Auch galt es hier - wie bei DOC - die sehr hohe physiologischerweise reabsorbierte Natriumfraktion der Rattenniere zu berücksichtigen.

Krivoy (58) und de Wied (115) hatten gezeigt, daß ADH und sein endokrinologisch unwirksames Fragment Desglycinamid-Lysin-8-vasopressin bei Ratten mit hereditärem Diabetes Insipidus die Toleranzentwicklung gegenüber Morphin bei chronischer Exposition beschleunigen, die zelluläre Ansprechbarkeit auf Morphin also reduzieren. Eine solche "Morphinunempfindlichkeit" würde im Entzug eine relativ stärkere Naloxonwirkung und somit eine Entzugsverstärkung erwarten lassen - vorausgesetzt dieser Effekt beruht nicht auf einer Änderung der Rezeptorkonfiguration, die auch die Bindung von Naloxon beeinträchtigen könnte. Leider war dieser Frage in den genannten Arbeiten nicht näher nachgegangen worden.

Wegen der vielfältigen endokrinologischen, direkt kreislaufwirksamen und der offensichtlich direkt zellulär wirksamen und den Morphineffekt variierenden Wirkungen von ADH war hier eine präexperimentelle Hypothese bezüglich der zu erwartenden Entzugsbeeinflussung am schlechtesten möglich. Es sollte deshalb lediglich geprüft werden, ob ADH überhaupt einen Effekt im Morphinentzug hat, den es dann zu interpretieren gälte.

2. Eigene Untersuchungen

2.1. Material und Methode

2.1.1. Erkenntnisse früherer Untersuchungen

Die Beobachtung von Entzugsphänomenen war Gegenstand einer Vielzahl wissenschaftlicher Arbeiten gewesen.

Zur Erzeugung der Morphinabhängigkeit wurde die Droge hier - bei auf mancherlei Art verabreicht : i.v.-Gabe in kurzen Intervallen (57) , kontinuierliche i.v.-Infusion (102) , wiederholte s.c. Injektionen (15,85,86,101) , oder intraperitoneale Injektionen (115) , wie auch s.c. Implantation von morphinhaltigen Tabletten, sog. Pellets (6,7,35,60,61,111).

Aufgrund der Komplexität des Morphin-Entzugssyndromes waren schon früh Widersprüche aufgetreten bezüglich der quantitativen Einschätzung der Entzugsstärke ; zu unterschiedlich war das Verhaltensmuster je nach Tierart , Grad der Morphindependenz und Art der Entzugsauslösung. Dies sei anhand der Beurteilung einiger Einzelsymptome des Entzuges verdeutlicht : als geeignetes Symptom zur Einschätzung der Entzugsstärke hatte man zunächst das JUMPING (stereotypes Springen unterschiedlicher Frequenz) beim Morphinentzug der Maus gefunden (46,85,111) . Während hier weitgehende Einigkeit bestand, bereitete die Beobachtung des Entzuges der Ratte erhebliche Schwierigkeiten : so wurde WRITHING (extreme Überstreckung des Rumpfes) von Buckett (14) und Lorenzetti (68) als besonders wichtiges Entzugssymptom genannt, während es von Collier (19) , Cícero (16) und anderen nicht beobachtet wurde. Ähnliches gilt für das WET DOG SHAKING (Schütteln von Kopf und Körper), von Wei (114) in hoher, von Buckett (14) in niedriger Frequenz beobachtet, von Kerr (52) und Halbach (34) hingegen gar nicht.

Anfang der 70er-Jahre entstand allerdings zunehmend Übereinstimmung darin, das JUMPING auch beim Entzug der Ratte zur Einschätzung der Entzugsstärke vorrangig zu berücksichtigen (6,19,29,60,111...).

Näher einzugehen ist an dieser Stelle auf die fundamentale und erfreuliche Vereinheitlichung nach sich ziehende Arbeit der Gruppe des Münchener Max-Planck-Institutes um Herz und Bläsing (6), deren Methodik und Erkenntnisse sich auch in der hier vorliegenden Arbeit in erheblichem Maße niederschlagen : die Morphinabhängigkeit wurde erzeugt durch s.c.-Implantation von Morphinpellets eines Standardgehaltes von 75 mg pro Tablette. Durch Variation der Gesamtzahl implantierter Pellets und der Expositionsdauer wurden verschiedene Abhängigkeitsstufen erzeugt. Der Entzug wurde provoziert durch i.p.-Injektion unterschiedlicher Morphinantagonisten. Die Erzeugung stärkeren oder schwächeren Entzuges war also möglich entweder durch Variation der Morphinexposition bei gleichbleibender Antagonistendosis oder aber bei konstanter Abhängigkeitsstufe durch Einsatz von Partial- oder Vollantagonisten und Dosisvariation derselben. Die Tiere wurden nach Injektion des Morphinantagonisten 30 Minuten lang beobachtet und eine Vielzahl von Symptomen registriert, die man in zwei Hauptgruppen unterteilte : motorisch-exzitative Symptome (hier wurde die Gesamtfrequenz notiert) und Symptome vegetativen Charakters (Überprüfung ihres Vorhandenseins innerhalb dreier Perioden à 10 Minuten, Maximalwert in dreißig Minuten also "3"). Ein typischer Ablauf des Entzugssyndromes wurde deutlich : etwa 2 Minuten nach Antagonistengabe setzte der Entzug schlagartig ein, überwiegend mit Symptomen der motorischen Gruppe, die auch bis etwa zur 10. Minute hin dominierten. Diese erste Beobachtungsperiode stellte sich als besonders wichtig für die Unterscheidung "starker/schwacher Entzug" heraus, es wurde beim vermeintlich schwachen Entzug überwiegend das "rezessive" Symptom WET DOG SHAKING registriert, bei größerer Entzugsstärke trat zunehmend das "dominante" JUMPING und auch FLYING (Sprünge über die 24 cm hohe Beobachtungsbox hinaus) in den Vordergrund und verdrängte das WET DOG SHAKING. Bei mittelstarkem Entzug waren beide, rezessive wie dominante Symptome, zu beobachten. Herz belegte das beschriebene Phänomen mit dem Ausdruck SHIFT-OF-SIGNS. Bezüglich der auf Präsenz überprüften Symptome (z.B. CHEWING, DIARRHEA, PTOSIS, SALIVATION...) waren keine zur Quantifikation geeigneten Kriterien festzustellen. Einige von ihnen schienen allerdings bereits bei schwachem Entzug aufzutreten (z.B. DIARRHEA), andere erst beim sehr starken Entzug (z.B. SALIVATION).

Diese Unterschiede müssen allerdings als sehr diskret beschrieben werden, in Folgeexperimenten traten außerdem bezüglich der Einschätzung der vegetativen Symptomatik zunehmend Widersprüche auf (7,35,60,61...). Besonders unklar blieb in dieser und den folgenden Arbeiten die Bedeutung des WRITHING für die Beurteilung der Entzugsintensität, das gleiche gilt für ERECTION. Hingegen schien einiges darauf hinzuweisen, daß es sich beim TEETH CHATTERING (Zähneklappern) ebenfalls um ein dominantes Symptom handeln könne.

Sicher das wichtigste Ergebnis all dieser Verhaltensstudien ist aber der o.g. SHIFT-OF-SIGNS und das Erkennen von JUMPING/FLYING als am besten geeignete Symptomengruppe beim Versuch, die Entzugsstärke zu beurteilen. Diese Erkenntnis der Münchener Gruppe stand im Einklang mit den Ergebnissen von Hoffmeister und Schlichting (42) aus dem Jahre zuvor (1972).

Da bei den eigenen Untersuchungen Morphinpellets wegen Beschaffungsschwierigkeiten nicht zur Verfügung standen, wurde zur Abhängigkeits-erzeugung die wiederholte s.c.-Injektion von Morphin gewählt. Dies machte jedoch die Durchführung eines Vorversuches notwendig, in dem die zur Erzeugung eines symptomreichen Entzugsbildes notwendige Morphindosis und -expositionsdauer, wie auch die geeignete Dosis des Morphin-antagonisten Naloxon ermittelt werden sollte.

2.1.2. Der Vorversuch

2.1.2.1. Pharmaka und Tiere

Die Untersuchungen wurden durchgeführt an 15 männlichen Ratten des Inzuchtstammes LEWIS mit einem durchschnittlichen Ausgangsgewicht von 225 g, deren dreie in den ersten drei Behandlungstagen infolge Intoxikation verendeten. Die in den Versuch gelangenden 12 Tiere wurden jeweils zu viert in Makrolon-Käfigen Typ 3 gehalten und hatten freien Zugang zu Altromin-Kompaktfutter und Wasser, die Raumtemperatur betrug 23° Celsius, im 12-Stunden-Rhythmus wechselten Kunstlicht und Dunkelheit.

Die zum Entzug gelangenden Tiere wurden den Gruppen "A" und "B" zuge -
lost. Morphinhydrochlorid^R Merck wurde zur s.c.-Injektion in 5 ml Aqua
bidest. pro kg Körpergewicht gelöst und nach folgendem Schema morgens
und abends verabreicht :

Gruppe:	Behandlungstag:	Morphindosis (mg/kg/d) :	Entzugstag:	Naloxondosis (mg/kg i.p.) :
A u. B	1. - 7.	2 x 50		
A	8. - 15.	2 x 100	15.	3,33-7,5-10-15
B	8. - 16.(am)	2 x 100	16.	3,33-7,5-10-15
A	16. - 19.(am)	2 x 150	19.	3,33 - 7,5
B	16.(pm) - 19.	2 x 150		
B	20. - 22.	2 x 200	22.	1 - 2 - 3,33

(a.m. = morgens / p.m. = abends)

Die Tiere der Gruppe A machten also einen Entzug durch am 15. und 19.
Behandlungstag bei Toleranz von 2 x 100, bzw. 2 x 200 mg/kg/d Morphin,
Gruppe B am 16. (2 x 100) und 22.Tag (2 x 200 mg/kg/d Morphin), wobei
der hochpotente und reine Morphinantagonist Naloxon^R Endo in folgenden
Dosen appliziert wurde : 3,33-7,5-10 und 15 mg/kg bei Toleranz von
2 x 100 mg/kg/d Morphin , 3,33 und 7,5 mg/kg bei Toleranz von 2 x 150
mg/kg/d Morphin sowie 1 - 2 - 3,33 mg/kg bei Toleranz von 2 x 200 mg/
kg/d Morphin.

2.1.2.2. Kriterien der Entzugsbeobachtung

Zehn Minuten vor Naloxon-Gabe wurden die Tiere in eine oben offene
Acrylglasbox der Grundfläche 35 x 35 cm und der Höhe 60 cm gesetzt , um
sich an die ungewohnte Umgebung gewöhnen zu können. Danach - exakt drei
Stunden nach der letzten Morphininjektion - wurde Naloxon intraperito -
neal verabreicht und die Tiere anschließend über 3 x 10 Minuten beob -
achtet und die registrierten Symptome auf einer Checkliste notiert. Wie
bei der Münchener Gruppe wurden zwei Symptomengruppen unterschieden :

Symptome, deren tatsächliche Frequenz erfaßt wurde. Prüfung auf INZIDENZ:

- EXPLORING . Als Kriterium galt das Anlehnen an die Scheibe in aufrechter Haltung.
- JUMPING/FLYING . Aufgrund der motorischen Symptomenverwandtschaft und der bereits von Bläsig beschriebenen Seltenheit des Flying (Sprünge über ca. 25 cm Höhe) wurden diese beiden Symptome zusammengefaßt (6).
- TEETH CHATTERING . Deutlich voneinander abgrenzbare Episoden von Zähneklappern ohne Limitierung des Maximalwertes (Bläsig hatte einen Maximalwert von "10" pro zehn Minuten vorgegeben).
- WET DOG SHAKING . Schütteln von Kopf und/oder Rumpf, vergleichbar dem des nassen Hundes.
- (- WRITHING . Extreme Durchstreckung des gesamten Rumpfes. Wegen Beobachtungsunsicherheit im Vorversuch noch nicht gewertet und vor Beginn des Hauptversuches anhand einiger Tiere gründlich untersucht, bei denen dieses Symptom durch intraperitoneale Injektion von Acetylcholin provoziert wurde.)

Zum anderen wurden Symptome auf deren PRÄSENZ innerhalb der drei Beobachtungsperioden à 10 Minuten untersucht, Höchstwert also "3"/30 min. .

- PENILE ERECTION . Im Hauptversuch in der Inzidenzgr.wg. guter Abgrenzbarkeit
- SCREAM ON TOUCH . Dieses Symptom wurde überprüft, indem die Tiere je weils am Ende einer 10-Minuten-Periode mit zwei Fingern sanft angehoben wurden, was entweder zur Vokalisation führte oder nicht.
- CHEWING . Weitausholende Kaubewegung .
- PTOSIS . Nahezu geschlossene Augenlider (Lidspaltbreite ca. 2 mm), gut erkennbar wegen der bei Entzugsbeginn weit offenen Augen.
- EYE TWITCHING . Augenzwinkern .
- DIARRHEA . Ausscheidung dünnflüssigen Kotes .
- SALIVATION . Vermehrter Ausfluß dünnflüssigen Sekretes aus Augen, Nase und Maul. Besonders gut erkennbar, wenn die Tiere ihre Schnauze an der Scheibe reiben.

Es werden entsprechend den zitierten Literaturangaben die englischen Bezeichnungen der Einzelsymptome verwandt. Zur Veranschaulichung finden sich unter 7.2. Fotos einiger typischer Symptome.

2.1.2.3. Ergebnisse des Vorversuches

Eine Zusammenstellung der Einzel- und Mittelwerte zeigt Tab.1 auf der folgenden Seite. Bei Betrachtung dieser Ergebnisse wird zweierlei deutlich : zum einen die erheblichen interindividuellen Schwankungen bezüglich der auf Absolutfrequenz überprüften Symptome bei den gleichartig vorbehandelten Tieren der einzelnen Gruppen. Andererseits lieferte der Vorversuch tatsächlich das gewünschte Ergebnis, indem drei Behandlungsschemata gefunden wurden, die sich durch ihre Symptomenvielfalt und -häufigkeit von den anderen Gruppen deutlich abhoben, nämlich die Gruppen der ...

... Toleranzstufe 2 x 100 mg/kg/d Morphin bei 7,5 mg/kg Naloxon ,

... Toleranzstufe 2 x 100 mg/kg/d Morphin bei 10 mg/kg Naloxon ,

... Toleranzstufe 2 x 150 mg/kg/d Morphin bei 3,33 mg/kg Naloxon.

Wegen des zu erwartenden großen zeitlichen Aufwandes im Hauptversuche erschienen natürlich die beiden erstgenannten Gruppen besonders geeignet ; die 15-, bzw. 16-tägige Vorbehandlung mit Morphin war zur Erzeugung einer geeigneten Abhängigkeitsstufe völlig ausreichend. Die dabei verabreichte Gesamtmenge Morphin entsprach mit 2,3 g/kg Körpergewicht der Ratte der von Bläsig beschriebenen "medium period tolerance" bei Implantation von 6 Morphinpellets in zehn Tagen (6), was eine Dosis von 2,25 mg Morphin/kg bedeutet. Bläsig hatte bei dieser Toleranzstufe und Verwendung von 7,5 - 10 mg Naloxon/kg KGW praktisch sämtliche Entzugssymptome in relativ hoher Frequenz auslösen können, was auch in meinem Vorversuch gelang. Es handelte sich also - trotz der unterschiedlichen Morphinapplikationstechnik - um zwei durchaus vergleichbare Verfahren zur Auslösung des vollständigen Morphin-Entzugssyndromes bei der Ratte.

Wie unter 2.1.1. ausgeführt, erschienen natürlich die motorisch-exzitiven Symptome (JUMPING, WET DOG SHAKING..) als besonders bedeutsam und beobachtungswürdig. Bei den gleichartig vorbehandelten Tieren der Toleranzstufe 2 x 100 mg Morphin/kg/d zeigte sich, daß sowohl die niedrige Naloxondosis 3,33 mg/kg (=schwacher Entzug) als auch die hohe Dosis von 15 mg/kg diese Symptome nur in recht niedriger Frequenz oder sogar überhaupt nicht auszulösen vermochte (vergl. Fig.4), im mittleren Bereich

MORPHINTOLERANCE	2 x 100 mg/kg/d										2 x 150 mg/kg/d										2 x 200 mg/kg/d											
NALOXON [mg/kg]	3,33		7,5		10		15		3,33		7,5		1		2		3,33															
	$\bar{x}$		$\bar{x}$		$\bar{x}$		$\bar{x}$		$\bar{x}$		$\bar{x}$		$\bar{x}$		$\bar{x}$		$\bar{x}$															
EXPLORINIK	8	15	22	15	11	12	14	17	13,5	7	3	13	7,7	4	13	8,5	14	12	7	11	4	4	13	7	14	3	15	9	3	3	3	
ЖУМД. / ФЛЫНИК					1	1	4	1,5	1	6	2,6	1	0,5	5	2		2,3	1														
ТЕСТН ЧКАТТ.					6	6	8	7	6,7	3	2	7	4	11	5,5	9	5	8	7,3		3	8	3,7			3	1,5	3	1	11	5	
WET DOG SH.	1		0,3			8	5	3,2	6	4	6	5,3	4	2		1	2	1				4	1,3									
ERECTION		1	1	0,7							1	0,3									2	0,7										
SCREACH ON T.					1				0,25	1	0,3	1	0,5	3	3	1	2,3	3	1	1,3			1	0,5	3	3	1	2,3				
CHEWINK	2	1	2	1,7	2	3	1	1,5	3	1	1	1,7	2	2	2	1	3	1	1,7	1	1	1	2	1,3	1		2	1	3		1	1,3
PTOSIS					3	3	2	2	2,5	3	3	3	3	2	2	3	3	2	2,7	3	3	3	3	3		3	3	3	2	2	3	2,3
EYE TWITCH.					3	3	2		2	1	3	3	2,3	3	2	2,5	1	1	1	1	3	2	3	2,7		1	3	2	3	1	2	2
DIARRHEA	1	0,3	1	1	2	2	2	1,5	3	2	3	2,7	2	1	2	3	3	3	2,7	3	1	2	2		3	3	3	2	2	2	2	
SALIVATION					1	3	3		1,7				3	1	2	2	3	3	2,7	3	2		1,7		1	3	2	3	3	3	2	2,7

TAB.1 - VORVERSUCH (EINZEL-/MITTELWERTE)

von 7,5 - 10 mg Naloxon/kg hingegen hochfrequent ! Dies entsprach genau - so den Erkenntnissen Bläsigs, wie die Beobachtung, daß bei gleichbleibender Naloxondosis (hier : 3,33 mg/kg) diese Symptome stark ausgeprägt waren bei mittlerer Morphindependenz (2 x 150 mg Morphin/kg/d) , während sie bei zu schwacher (2 x 100) und zu starker (2 x 200 mg Morphin/kg/d) Morphinabhängigkeit wesentlich seltener auftraten (vergl.Tab.1).

Auch fand ich bestätigt, daß eine Reihe der auf Präsenz überprüften Symptome (namentlich CHEWING,EYE TWITCHING u.a.) ab einer gewissen Entzugsstärke auftraten , dann aber auch im sehr starken Entzug zu beobachten waren, während sie beim zu schwachen Entzug kaum registriert wurden.

Nicht generell nachvollziehbar war die These der Münchener Gruppe, daß das dominante JUMPING mit zunehmender Frequenz zugleich eine Abnahme der Häufigkeit von WET DOG SHAKING - einem rezessiven Symptom - nach sich ziehe. Die Frequenzkurven dieser beiden Symptome hatten vielmehr im Vorversuch einen ähnlichen Verlauf, wie Fig.4 verdeutlicht.

Schließlich wurde für den Hauptversuch die Naloxondosis 7,5 mg/kg bei einer Morphintoleranz von zweimal täglicher Injektion à 100 mg/kg gewählt. Zur Senkung der relativ hohen Frühmortalität im Vorversuch sollte mit einer niedrigeren Morphindosis (2 x 25 mg/kg/d) eingeschlichen werden.

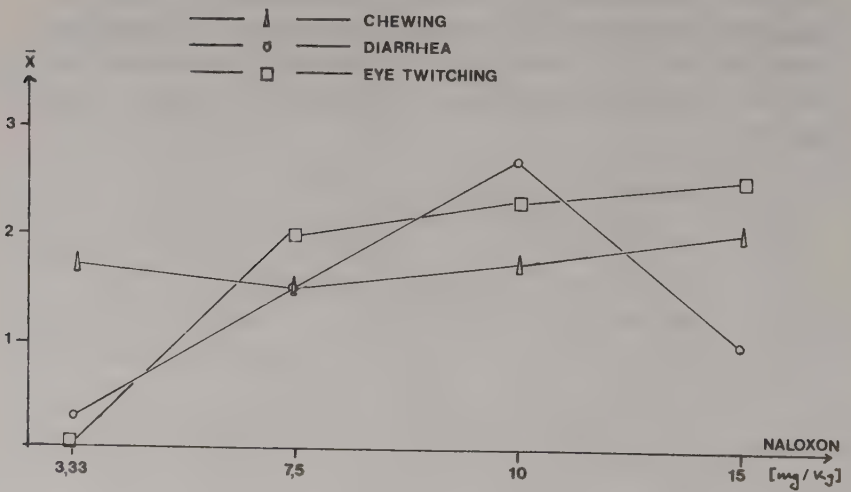
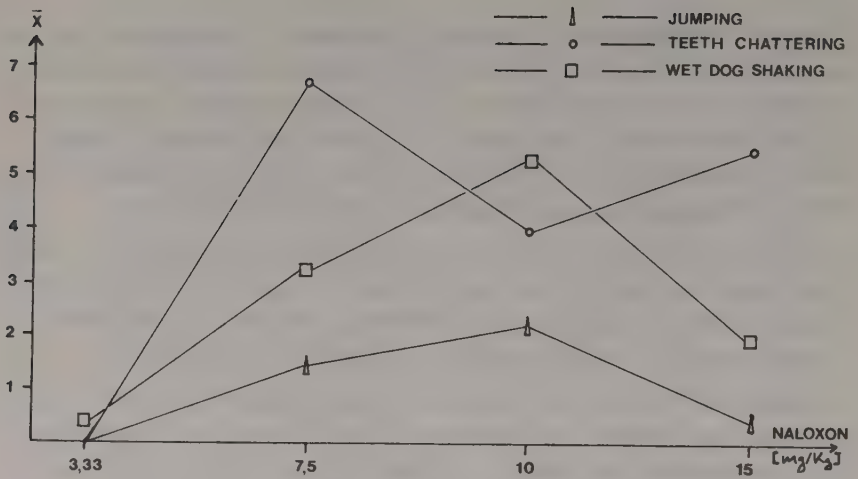


FIG. 4

Symptomenhäufigkeit bei der Toleranzstufe $2 \times 100 \text{ mg/kg/d}$ Morphin
und Variation der Naloxondosis

2.2. Durchführung des Hauptversuches

2.2.1. Die Versuchstiere

Verwendet wurden männliche Ratten des Lewis-Inzuchtstammes, die bei Vorliegen einer Normalverteilung ein durchschnittliches Ausgangsgewicht von 291,9 g ($s = 14,8$) aufwiesen und im Zuge der chronischen Morphin - behandlung eine charakteristische Gewichtsentwicklung durchmachten, wie Fig.5 zeigt. Die Tiere stammten aus drei verschiedenen Lieferungen:

45 Tiere am 10.3.1980 = Käfige A - I : davon entzogen 36 Tiere

60 Tiere am 31.3.1980 = Käfige J - U : davon entzogen 54 Tiere

10 Tiere am 8.4.1980 $\hat{=}$ Käfige V - W : davon entzogen 9 Tiere

115 Tiere insgesamt , davon entzogen 99 Tiere

Die geringe Zahl der zum Entzug gelangenden Tiere hatte folgende Ursachen : 11 Tiere verendeten am 1., ein Tier am 4. Behandlungstag , vermutlich infolge Intoxikation, ein Tier starb am 6. , zwei weitere am 15. Behandlungstag unmittelbar nach Wasserbelastung (s.u.). Insgesamt fünf Tiere mußten nachträglich aus der Wertung gestrichen werden, da sie aufgrund eines falsch berechneten Verdünnungsansatzes eine zehnfach zu hohe DOC-Dosis erhalten hatten.

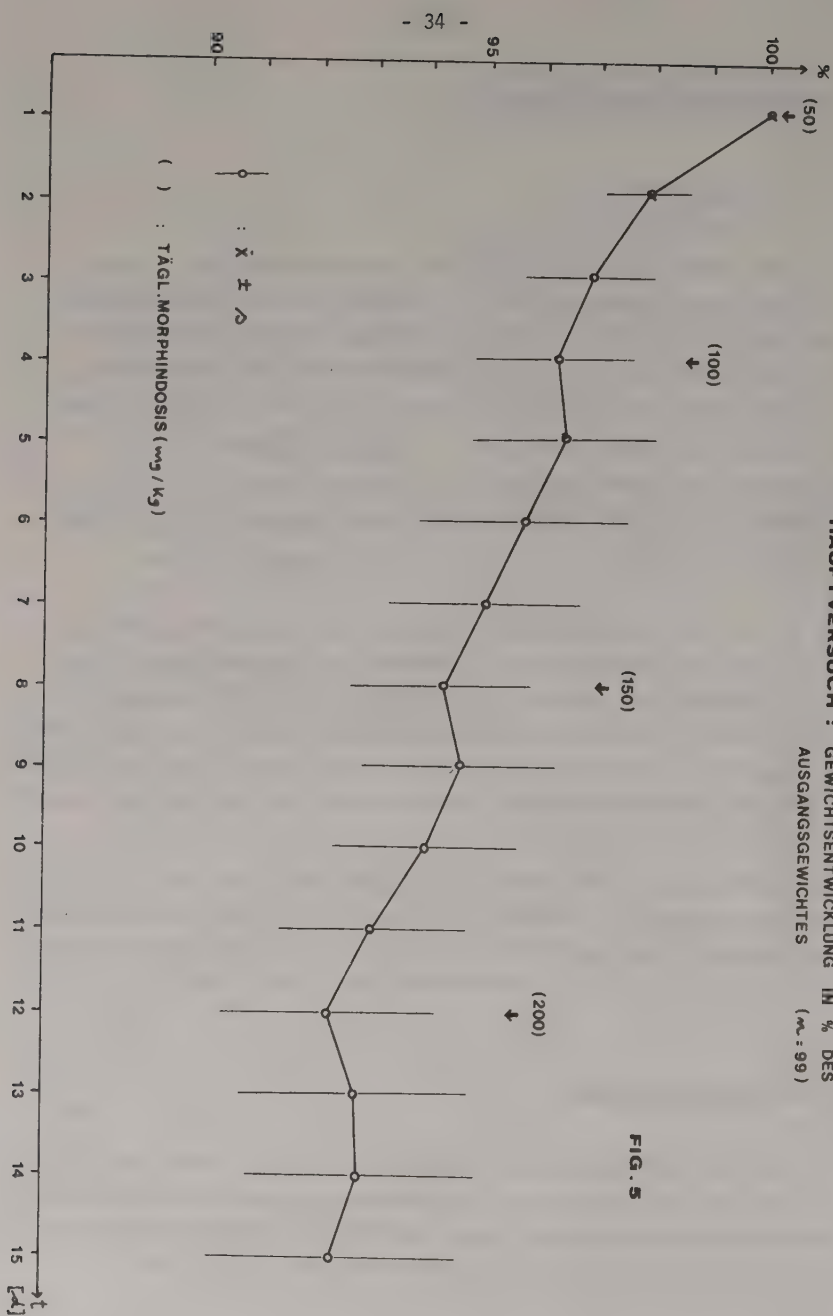
Die Tierhaltung erfolgte in Makrolon-Käfigen Typ 3, die jeweils 4 - 5 Tiere beherbergten. Es bestand freier Zugang zu Altromin-Kompaktfutter und Wasser, die Raumtemperatur betrug konstant 23°C, im 12-Stunden-Rhythmus wechselten Kunstlicht und Dunkelheit (um 8 und 20 Uhr).

2.2.2. Gruppeneinteilung

Zur individuellen Randomisierung wurden die Tiere der jeweiligen Lieferung den o.g. Käfigen zugelost, anschließend die einzelnen Käfige den verschiedenen Hauptgruppen, später noch die einzelnen Tiere jedes Käfigs den einzelnen Untergruppen.

HAUPTVERSUCH : GEWICHTSENTWICKLUNG IN % DES
AUSGANGSGEWICHTES (n = 99)

FIG. 5



Schließlich resultierte folgende Einteilung :

- HAUPTGRUPPE I = DIURETIKA-GRUPPE (Käfige A,B,D,E,I,J,M,N,Q,R,U)
 - I A = Leerguppe (12 Tiere) : Toleranzerzeugung, statt Diuretika und Naloxon jedoch jeweils nur destilliertes Wasser, also : kein Entzug !
 - I B = Kontrollgruppe (12 T.) : Toleranz und Naloxon, keine Diuret.
 - I C = Spironolactongr. (12 T.) : Wie I B, zusätzlich Spironolacton
 - I D = Furosemidgruppe (13 T.) : Wie I B, zusätzlich Furosemid
- HAUPTGRUPPE II = MINERALOCORTICOIDGRUPPE (Käfige C,G,L,P,T,V)
 - II A = DOC-Gruppe (12 Tiere) : Toleranzerzeugung, Naloxon und DOC
 - II B = Kontrollgruppe (12 T.) : Wie II A, jedoch Sesamöl statt DOC
- HAUPTGRUPPE III = VASOPRESSIN-GRUPPE (Käfige F,H,K,O,S,W)
 - III A = ADH-Gruppe (13 Tiere) : Toleranzerzeugung, Naloxon und ADH
 - III B = Kontrollgr. (13 Tiere) : Wie III A, jedoch Placebo statt ADH

2.2.3. Pharmaka

Zum molekularen Aufbau der verwendeten Substanzen vergl. Fig.6 .

- MORPHINHYDROCHLORID MERCK^R (pulv.)
 - Lösung des Pulvers in 4 ml Aq. bidest./kg, s.c.-Injektion um 8 und 20 Uhr nach folgendem Schema (vergl. auch Fig.5) :
 - 1. - 3. Tag : 2 x 25 mg/kg KGW
 - 4. - 7. Tag : 2 x 50 "
 - 8. - 11. Tag : 2 x 75 "
 - 12. - 14. Tag : 2 x 100 "
 - 15. Tag : 1 x 100 " (drei Stunden vor Entzug)
- NALOXON^R (Endo)
 - i.p.-Injektion am 15. Behandlungstag genau 3 Stunden nach der letzten Morphingabe - Dosis : 7,5 mg/kg KGW/ml Aq. Bid.

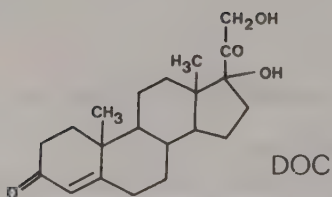
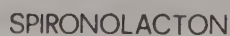
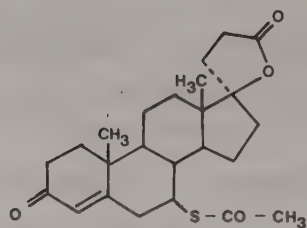
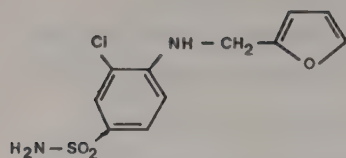
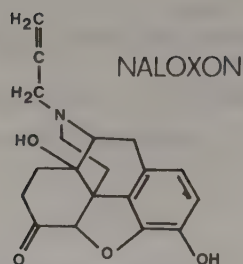
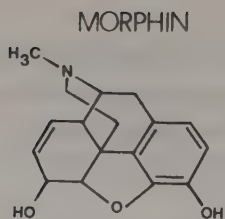


FIG. 6

LASIX^R Hoechst (= Furosemid)

in Anlehnung an die Arbeit von Chu et al.(15) wurde Lasix i.p. injiziert am Abend des 14. Tages, sowie am Entzugstage - exakt 1,5 Std. vor Naloxongabe. Dosis : je 50 mg/kg Körpergewicht.

ALDACTONE^R Boehringer Mannheim (=K-canrenoat =Spironolacton)

Dosis und Applikation wie Lasix - entsprechend Chu et al.(15)

CORTIRON DEPOT^R Schering (= Desoxycorticosteron = DOC)

es wurde eine Dosisempfehlung der Fa.Schering übernommen, mit der in den dortigen Laboratorien bei der adrenalectomierten Ratte experimentell Bluthochdruck erzeugt wird : s.c.-Injektionen von je 3 mg/kg in 2,5 ml Lösungsmittel (Sesamöl) am Morgen des 13. und 14. Tages, sowie ein weiteres Mal genau drei Stunden vor Entzug

PITRESSIN TANNAT^R Parke-Davies (=Vasopressin = Antidiuret.Hormon = ADH)

um einen ausgeprägten antidiuretischen Effekt zu erzielen, wurde eine Dosisempfehlung der Fa.Goedecke (Freiburg) übernommen, die sich bei Überprüfung an vier naiven Tieren als ausgesprochen wirkungsvoll erwies : 3 Stunden nach Applikation von ADH und anschließender Wasserbelastung mit der Schlundsonde(s.u.)hatten diese Tiere noch keinen Urin ausgeschieden,während die Ausscheidung bei den ausschließlich wasserbelasteten Tieren das Volumen der zugeführten Flüssigkeit sogar übertraf ! Applikation : 3 Stunden vor Entzug 1 I.E./kg/ml Lösungsmittel (Erdnußöl), danach Wasserbelastung von 30 ml/kg (Lösungswasser der letzten Morphinspritze plus orale Applikation des restlichen Wassers mit der Schlundsonde). ADH wurde s.c. injiziert.

PLACEBOSUBSTANZEN :

- | | |
|------------|---|
| Gruppe I | : die Leergruppe I A und die Kontrollgruppe I B erhielten statt Diuretika am Abend des 14. und Morgen des 15. Tages jeweils Aqua bidest. 5 ml/kg i.p. , I A ferner statt Naloxon wiederum Aqua bidest. (1 ml/kg i.p.) |
| Gruppe II | : die Kontrollgruppe II B erhielt statt DOC jeweils 2,5 ml/kg Sesamöl s.c. |
| Gruppe III | : die Kontrollgruppe III B erhielt statt ADH inertes Erdnußöl - 1 ml/kg s.c. - danach Wasserbelastung mit 30 ml/kg |

2.2.4. Prinzip des Blindversuches

Die einzige Substanz, die ich in der vorliegenden Untersuchung wissenschaftlich verabreichte, war Morphinhydrochlorid. Ansonsten wußte ich nur, welche Hauptgruppe an welchem Tage entzog, nicht aber, welches Tier eine Wirksubstanz erhielt und welches nur Placebo. Mitarbeiter des Institutes, denen ich an dieser Stelle herzlich danken möchte, überreichten mir die zuvor von mir hergestellten Lösungen in durchnummerierten Röhrchen, über die genau Buch geführt wurde. Ich verabreichte dann die Substanzen der Nummer 1-5 für einen Käfig entsprechend den Tieren gleicher Nummer (die Tiere eines Käfigs waren von Beginn des Versuches an durch Markierungen auf den Schwänzen entsprechend gekennzeichnet worden). Bis zum Ende des Hauptversuches war das angelegte "Applikationsheft" meinem Einblick entzogen, so daß tendenzielle subjektive "Beobachtungswünsche" ausgeschaltet werden konnten. Auch käfigbedingte verfälschende Tendenzen konnten weitgehend ausgeschaltet werden durch diesen "doppelten Randomisierungseffekt" (Zulösung eines Tieres zu einem bestimmten Käfig plus Zulösung der Behandlungsart), der vor allem in der Hauptgruppe I eine gute Durchmischung der einzelnen Untergruppen bezüglich deren Käfigzugehörigkeit bewirkte: so stammten die 12 Tiere der Gruppe I B z.B. aus 11 (!) verschiedenen Käfigen.

2.3. Statistik

Da im Folgenden wiederholt verschiedene statistische Begriffe und Bezeichnungen (Median, Mittelwert, U-Test..) auftauchen werden, sollen diese kurz erklärt werden.

Als MEDIAN ($\tilde{x}$) bezeichnet man einen Zahlenwert, der folgendermaßen ermittelt wird:

- Die einzelnen Werte einer Gruppe werden ihrer Größe nach in eine ansteigende Rangfolge gebracht (bei den Einzelwerten 6,5,7,9,2 also: 2-5-6-7-9). Bei einem Gesamtkollektiv ungerader Mitgliederzahl ist der Median der mittlere Wert der Rangsumme, in obigem Bei-

spiel also der Wert "6". Handelt es sich aber um ein Kollektiv gradzahliger Mitglieidersumme, so liegt der Median genau zwischen den beiden mittleren Werten der Rangfolge, bei der Rangfolge 2-2-3-4-7-9 wäre es also der Wert "3,5". Der Median wird hier also ermittelt durch Addition der beiden mittleren Werte und anschließende Division durch "2".

Da es sich beim Median also stets um einen mit ..,0 oder ..,5 endenden Wert handelt, ist er für die Herausarbeitung feiner Unterschiede in vergleichenden graphischen Darstellungen ungeeignet. Hier findet deshalb der MITTELWERT ($\bar{x}$) Verwendung: Summe der Einzelwerte einer Gruppe, dividiert durch die Anzahl der Gruppenmitglieder (n).

Um trotz der zu erwartenden erheblichen Streuung der Einzelwerte einer Gruppe (vergl. Ergebnisse des Vorversuches) den Vergleich verschiedener Gruppen untereinander zu ermöglichen, wurde der hierzu besonders geeignete U-TEST VON WILCOXON, MANN UND WHITNEY ZUM VERGLEICH UNABHÄNGIGER STICHPROBEN angewendet. Es handelt sich hierbei um einen gegenüber Medianunterschieden äußerst empfindlichen Test, der immer dann angewendet werden soll, wenn innerhalb eines Kollektives eine erhebliche Streubreite, also keine Normalverteilung vorliegt. Es stimmt deshalb nicht verwunderlich, daß praktisch alle der unter 2.1.1. zitierten Autoren in ihren Untersuchungen sich dieses Testes bedienten. Auf die Einzelheiten und Methodik des U-Tests soll hier jedoch nicht näher eingegangen werden. Es werden Unterschiede vom schwächeren Signifikanzniveau $\alpha=0,1$ bis hin zu hochsignifikanten Differenzen ($\alpha=0,001$) erfaßt.

Nach diesen Erklärungen soll im Folgenden auf neuerliche Erläuterung der genannten Begriffe $\tilde{x}$, $\bar{x}$, U-Test und α verzichtet werden.

Bei der sich anschließenden Abhandlung der Gruppenergebnisse bezüglich einzelner Symptome findet sich jeweils eine Übersichtstabelle mit Auflistung von $\tilde{x}$, $\bar{x}$ (ges.) und den Mittelwerten der einzelnen Beobachtungsdrittel (1.-10., 11.-20. und 21.-30. Minute): $\bar{x}(1)$, $\bar{x}(2)$ und $\bar{x}(3)$.

3. Ergebnisse des Hauptversuches

3.1. Inzidenz von Entzugssymptomen

3.1.1. EXPLORING

Bereits in der zehnminütigen Eingewöhnungsperiode vor Naloxongabe war dieses Symptom hochfrequent zu beobachten, wobei allerdings erhebliche interindividuelle Intensitätsunterschiede auffielen und das Symptom oft abrupt schwand bei Einwirken äußerer Störfaktoren (Geräusche u.a.). Nach Naloxoninjektion ergaben sich für die einzelnen Gruppen folgende Werte :

TAB.2

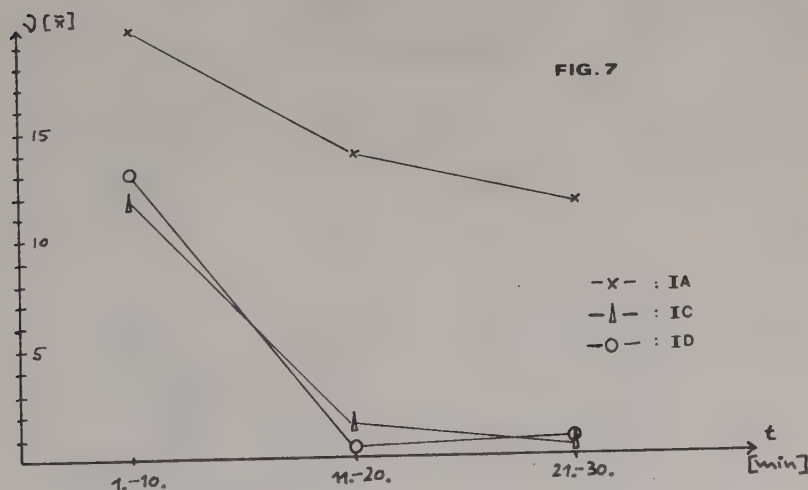
Gruppe :	$\tilde{x}$:	$\bar{x}(\text{ges.})$:	$\bar{x}(1)$:	$\bar{x}(2)$:	$\bar{x}(3)$:
I A (Leergruppe)	29	45,3	19,8	13,9	11,6
I B (Kontrollgr.)	15	13,6	12,7	0,8	0,1
I C (Spironolact.)	12,5	13,5	12,9	0,3	0,3
I D (Furosemid)	13	13,0	11,8	1,2	-
II A (DOC-Gruppe)	15,5	17,2	15,7	1,1	0,4
II B (Kontrollgr.)	12	12,6	11,9	0,5	0,2
III A (ADH-Gruppe)	13	13,8	13,4	0,4	-
III B (Kontrollgr.)	12	13,0	12,3	0,5	0,2

In den ersten Minuten nach Naloxongabe war EXPLORING meist das einzige zu beobachtende Symptom. Das anfangs eher als "neugierig" imponierende Verhalten änderte jedoch etwa ab der dritten Minute seinen Charakter schlagartig. Das Anlehnen an die Scheibe wirkte nun hypermotorisch und hektisch, als wolle das Tier in höchster Angst fliehen. In dieser Phase lagen zwischengeschaltet auch die höchsten Frequenzen des JUMPING. Gegen Ende der ersten 10-Minuten-Phase kam es zu einem starken Rückgang dieses Symptomes zugunsten von WRITHING und vegetativer Symptomatik, in den letzten 20 Minuten war es bei den Entzugsgruppen nur noch ausnahms-

weise zu beobachten, während es in der Leergruppe I A relativ hochfrequent persistierte. Dies wird auch verdeutlicht in Fig.7 und sei anhand des Vergleiches der Leergruppe mit der korrespondierenden Kontrollgruppe I B nochmals genauer beschrieben : während die Leergruppe EXPLORING insgesamt, wie auch im 2. und letzten Beobachtungsdrittel, signifikant häufiger zeigte als I B (α jeweils = 0,001), waren beim Vergleich der Frequenzen des ersten Drittels (1.-10. Minute) signifikante Unterschiede nicht festzustellen.

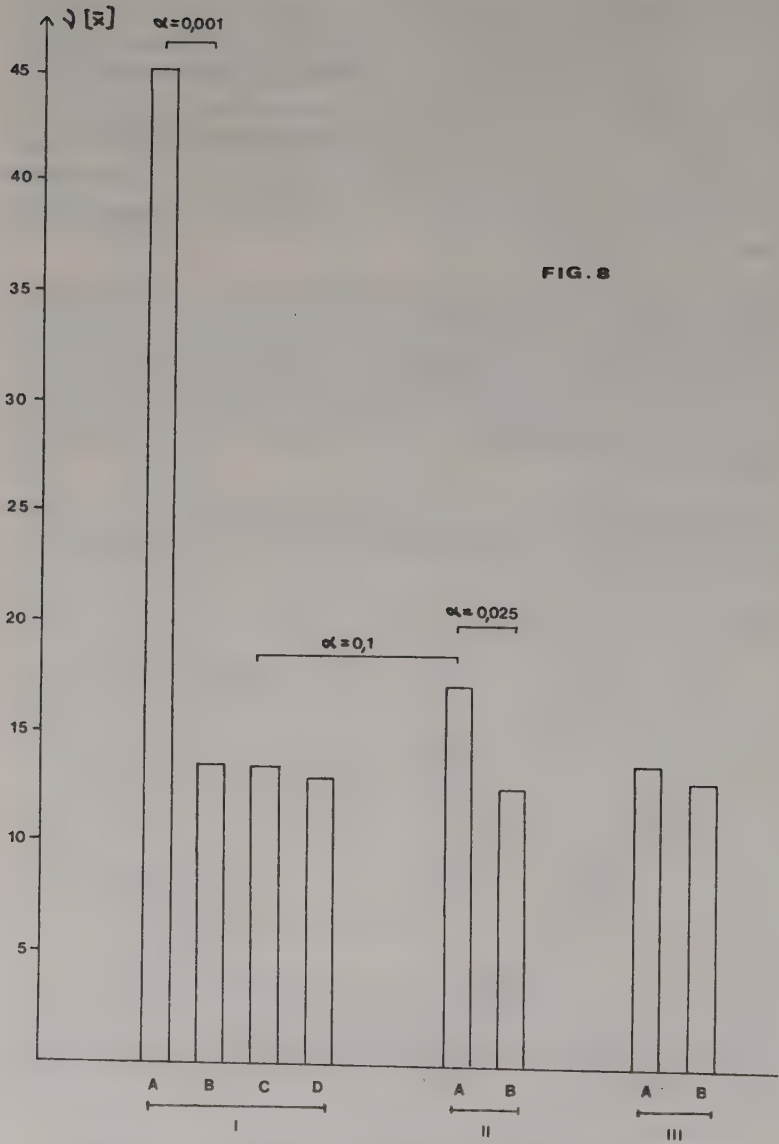
Beim Untergruppenvergleich lag die EXPLORING-frequenz der DOC-Gruppe signifikant über der der Kontrollgruppe II B (α = 0,025), wie auch über der der antagonistisch behandelten Spironolactongruppe I C (α = 0,1). Auch hier resultierten die Differenzen nicht aus den EXPLORINGarmen Schlusßdritteln, sondern rührten von Unterschieden der ersten Beobachtungsperiode her.

Minimal höhere Werte zeigte die ADH-Gruppe gegenüber der Kontrollgruppe III B. Desgleichen waren nennenswerte Differenzen beim Vergleich der



Änderung der EXPLORING-Häufigkeit in Abhängigkeit v.d. Zeit :

Repräsentativer Vergleich der Leergruppe und zweier Entzugsgruppen



EXPLORING : Vergleich der Gruppen-Mittelwerte (unter Angabe signifikanter Unterschiede " α " nach dem U-Test und Benennung des Signifikanzniveaus)

entziehenden Untergruppen der Diuretikahauptgruppe I nicht zu verzeichnen.

Fig.8 faßt als Säulendiagramm die Ergebnisse ohne Berücksichtigung des zeitlichen Ablaufes zusammen . Nochmals sei betont : EXPLORING war bei den Entzugsgruppen - im Gegensatz zur Leergruppe - nach Ablauf der ersten zehn Entzugsminuten praktisch nicht mehr zu beobachten !

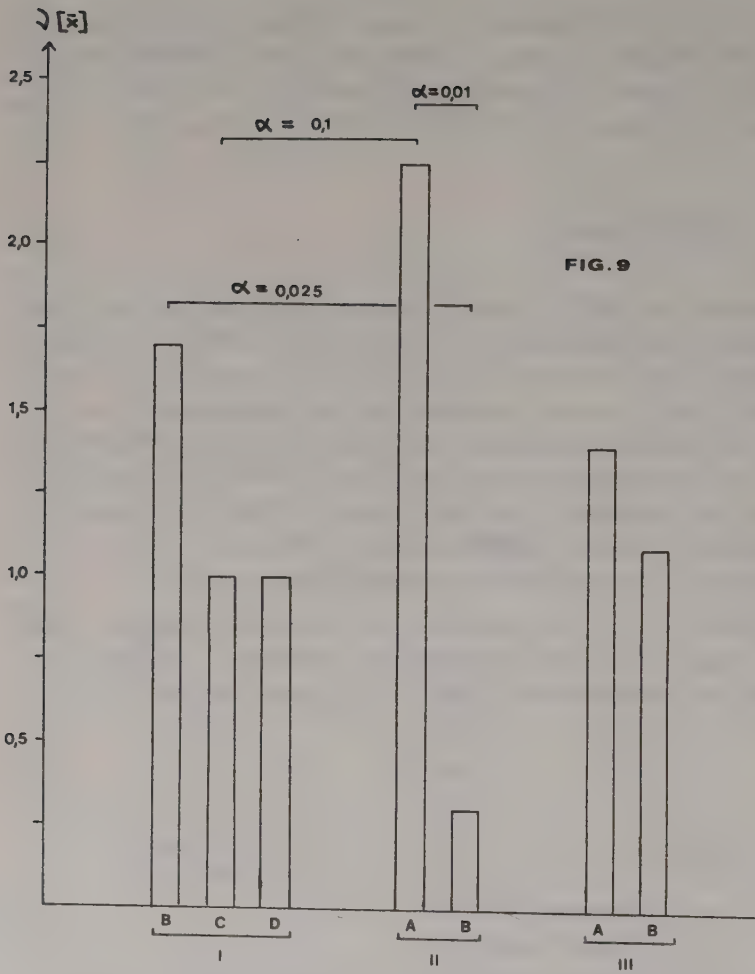
3.1.2. JUMPING / FLYING

Bei diesem , wie bereits erörtert, besonders wichtigen Entzugssymptom ließen sich eine Reihe von - z.T. signifikanten - Differenzen beim Untergruppenvergleich erkennen. Allgemein war festzustellen : das Symptom fehlte völlig in der Leergruppe ! Bei den Entzugsgruppen trat es nach etwa drei Minuten erstmals auf, zeigte die höchsten Frequenzen mitte des ersten Beobachtungsdrittels , um schließlich mit Ablauf der ersten zehn Minuten völlig zu verschwinden . FLYING - also besonders hohe Sprünge - zeigten insgesamt 10 der 87 Entzugstiere, wobei das Symptom über alle Untergruppen gleichmäßig verteilt war.

Einen Überblick über Mittelwerte und Mediane der Untergruppen liefert Tab.3 , wobei (wegen der ausgesprochenen Seltenheit in den letzten beiden Beobachtungsdritteln) lediglich Gesamtwerte berücksichtigt sind.

TAB.3

Gruppe :	$\tilde{x}$:	$\bar{x}$ (ges.) :
I A (Leergruppe)	-	-
I B (Kontrollgruppe)	1	1,7
I C (Spironolactongr.)	1	1,0
I D (Furosemidgruppe)	1	1,0
II A (DOC-Gruppe)	2	2,3
II B (Kontrollgruppe)	0	0,3
III A (ADH-Gruppe)	1	1,4
III B (Kontrollgruppe)	0	1,1



JUMPING / FLYING : Gruppen-Mittelwerte und Angabe signifikanter Differenzen nach dem U-Test

Innerhalb der Diuretikagruppe zeigte die Kontrollgruppe das Symptom deutlich häufiger als die Spironolacton- und die Furosemidgruppe. Die ausgeprägtesten Unterschiede traten allerdings in der Gruppe II zutage, wo die DOC-behandelten Tiere die mit Abstand höchsten Sprungfrequenzen überhaupt zeigten und sich mit diesen Ergebnissen signifikant von der Kontrollgruppe II B ($\alpha = 0,01$) und auch von der antagonistisch behandelten Spironolactongruppe I C ($\alpha = 0,1$) abhoben. Andererseits zeigte die Kontrollgruppe II B das Symptom signifikant seltener als die Kontrollgruppe I B ($\alpha = 0,025$) - ein Phänomen, das bei keinem anderen Symptom zu registrieren war. Bleibt abschließend auf die nahezu fehlenden Differenzen zwischen ADH-Gruppe und Kontrollgruppe III B hinzuweisen, wo die ADH-behandelten Tiere ein leichtes Übergewicht hatten (vergl.Fig.9).

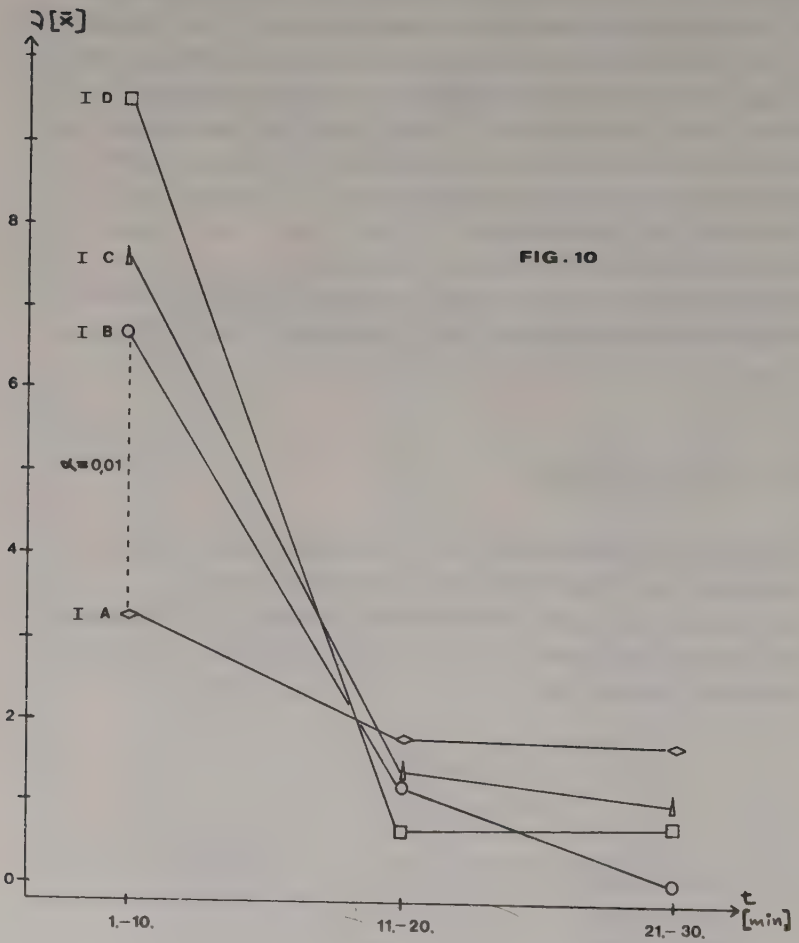
3.1.3. TEETH CHATTERING

Bezüglich des Zustandekommens der in Tab.4 angegebenen Gruppen-Mittelwerte muß folgendes festgestellt werden :

- Die Registrierung der Einzelergebnisse war sehr schwierig wegen der oft kaum differenzierbaren zeitlichen Begrenzung zweier aufeinander folgender Klappersalven.

TAB.4

Gruppe :		$\tilde{x}$:	$\bar{x}(\text{ges.})$:	$\bar{x}(1)$:	$\bar{x}(2)$:	$\bar{x}(3)$:
I A	(Leergruppe)	7,5	6,7	3,2	1,8	1,7
I B	(Kontrollgr.)	6,5	7,8	6,7	1,1	-
I C	(Spironolact.)	11	9,8	7,6	1,2	1,0
I D	(Furosemidgr.)	11	10,8	9,5	0,6	0,7
II A	(DOC-Gruppe)	11	13,4	9,2	2,4	1,8
II B	(Kontrollgr.)	9	8,7	7,8	-	0,9
III A	(ADH-Gruppe)	11	12,4	8,5	3,1	0,8
III B	(Kontrollgr.)	10	11,5	9,4	0,8	1,3



TEETH CHATTERING - Durchschnittliche Frequenz des Symptomes bei den Gruppen I A bis I D in den einzelnen Beobachtungsperioden

- Bezüglich der Klangqualität bestanden erhebliche Unterschiede, die vom leisen, schabenden Geräusch bis hin zum hämmernden "Entzugsschatter" reichten, welches oftmals als erstes markantes Entzugssymptom beobachtet werden konnte. Da eine nähere Differenzierung dieser akustischen Phänomene vor Versuchsbeginn nicht gefordert worden war, dürften sich viele falsch-positive Werte im Gesamtergebnis finden - vor allem bei der Leergruppe.
- Das Symptom wurde bei der Leergruppe in solch erheblicher Frequenz registriert, daß diese sich im Gesamtergebnis von der Kontrollgruppe I B nicht signifikant unterschied. Ein deutlicher Unterschied fand sich lediglich in der ersten Beobachtungsperiode, wo die Kontrollgruppe signifikant ($\alpha = 0,01$) höhere Werte als die Leergruppe zeigte (verg. Fig.10).
- Die Leergruppe unterschied sich außerdem bezüglich des zeitlichen Auftretens von TEETH CHATTERING deutlich von allen Entzugsgruppen: während bei Letzgenannten fast 80% der erfaßten Einzelwerte im ersten Beobachtungsdrittel lagen, im letzten jedoch nur noch 9%, so war bei I A eine breitere Streuung festzustellen; hier lagen jeweils ca. 25% aller Einzelwerte im mittleren und letzten Drittel:

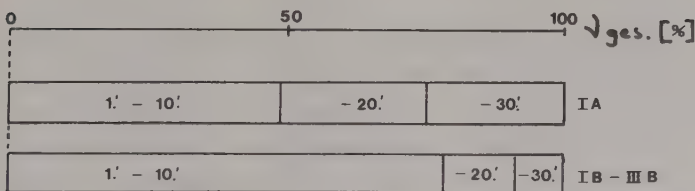
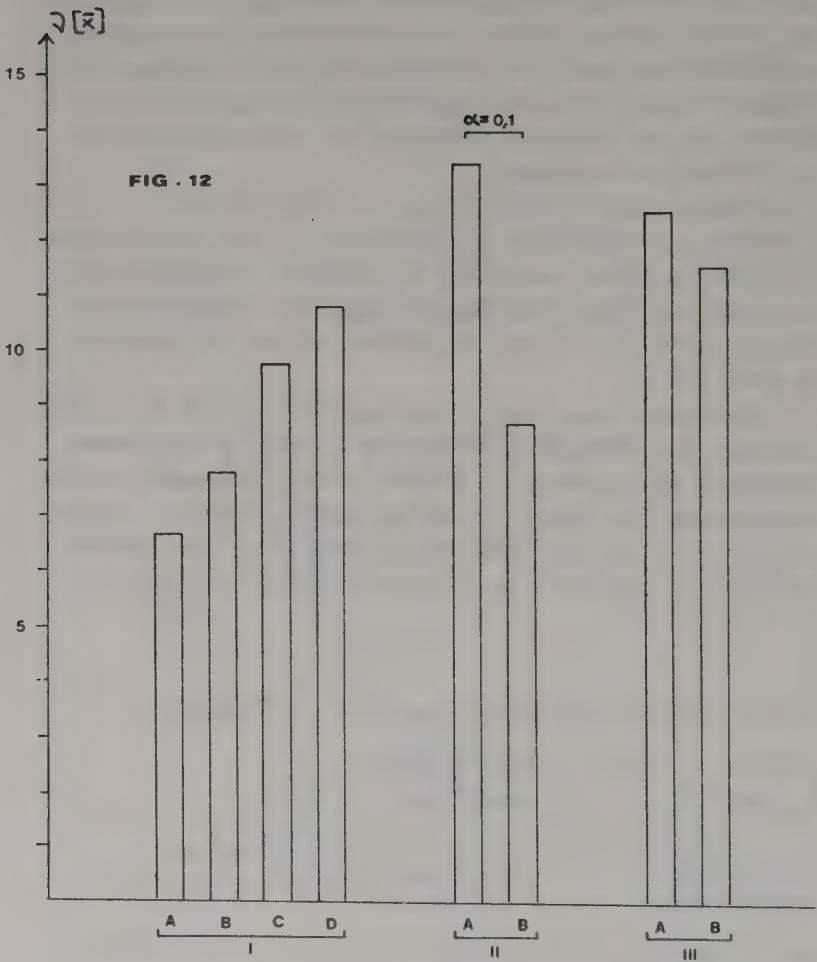


FIG. 11

Beim Vergleich der Gruppen-Mittelwerte (Fig.12) wurden folgende Unterschiede der Gesamtwerde deutlich: diuretika- und ADH-behandelte Tiere zeigten das Symptom unwesentlich, DOC-behandelte Tiere hingegen signifikant ($\alpha = 0,1$) häufiger als die jeweiligen Kontrolltiere.



TEETH CHATTERING - Gruppen-Mittelwerte (unter Angabe signifikanter Unterschiede nach dem U-Test)

3.1.4. WET DOG SHAKING

Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, handelte es sich hier um ein echtes Entzugssymptom: es konnte in der Leergruppe nicht ein einziges Mal beobachtet werden.

TAB.5

Gruppe :	$\tilde{x}$:	$\bar{x}(\text{ges.})$:	$\bar{x}(1)$:	$\bar{x}(2)$:	$\bar{x}(3)$
I A (Leergruppe)	-	-	-	-	-
I B (Kontrollgr.)	0,5	1,6	0,1	0,5	1,0
I C (Spironolact.)	1,5	2,4	0,2	0,6	1,6
I D (Furosemidgr.)	1	1,9	0,2	0,6	1,1
II A (DOC-Gruppe)	1	2,2	0,3	0,8	1,1
II B (Kontrollgr.)	2	2,4	0,3	0,9	1,2
III A (ADH-Gruppe)	1	1,7	-	1,1	0,6
III B (Kontrollgr.)	2	2,4	0,1	0,4	1,9

Bezüglich des zeitlichen Auftretens handelte es sich hier - im Gegensatz zu den bereits besprochenen Symptomen - um ein "Spätsymptom": von Drittel zu Drittel wurde es von einer zunehmenden Anzahl von Tieren gezeigt. Dieser Anstieg war nahezu linear, zuletzt zeigten gut 50% aller Entzugstiere WET DOG SHAKING (vergl. Fig.13).

Beim Untergruppenvergleich (Fig.14) waren lediglich leichte Unterschiede festzustellen: so zeigten die diuretika-behandelten Tiere das Symptom häufiger als die Kontrollgruppe I B, bei den Hauptgruppen II und III war das Gegenteil der Fall: höhere Werte der Kontrolltiere gegenüber den DOC-, bzw. ADH-behandelten Tieren. Signifikante Differenzen konnten jedoch nicht gefunden werden.

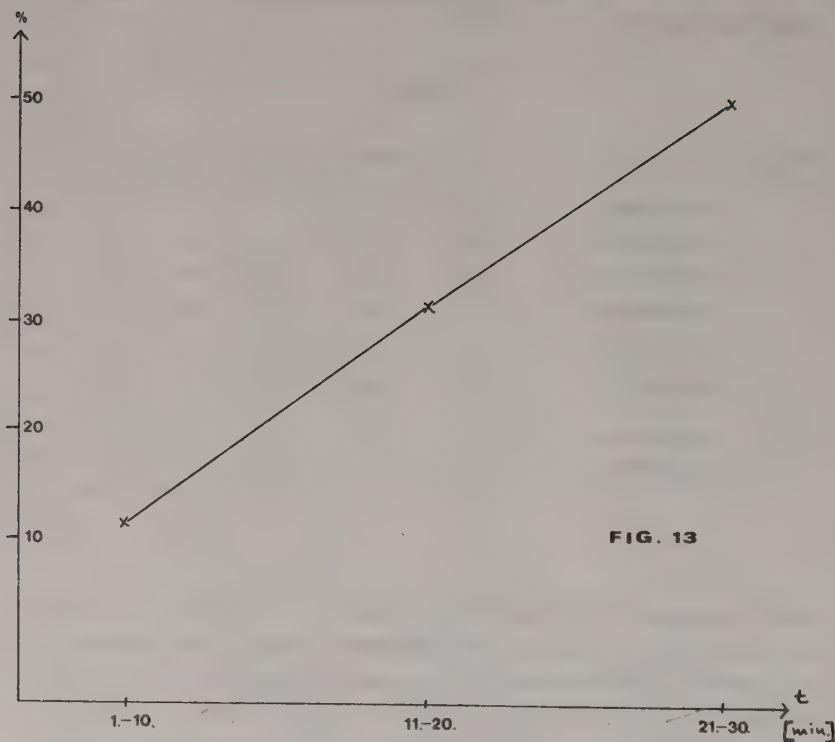
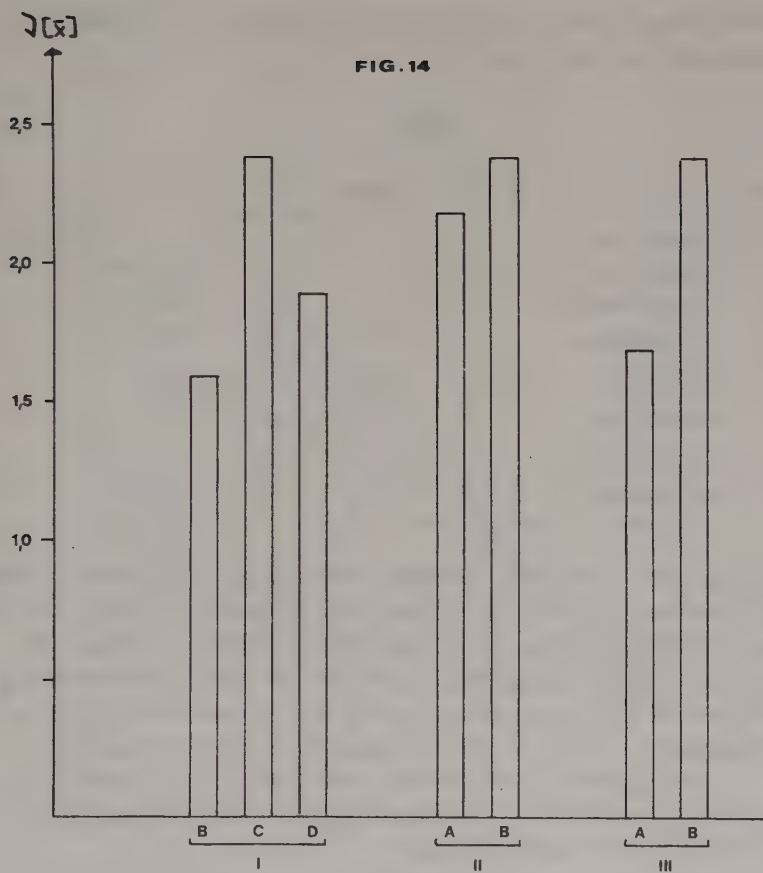


FIG. 13

WET DOG SHAKING - Prozentsatz aller Entzugstiere ($n = 87$), die das Symptom in den einzelnen zeitlichen Abschnitten der Entzugsbeobachtung zeigten



WET DOG SHAKING : Gruppen-Mittelwerte ($\bar{x}_{\text{ges.}}$)

3.1.5. WRITHING

Während dieses Symptom in der Leergruppe fehlte, war es in jeder der Entzugsgruppen zu beobachten :

TAB.6

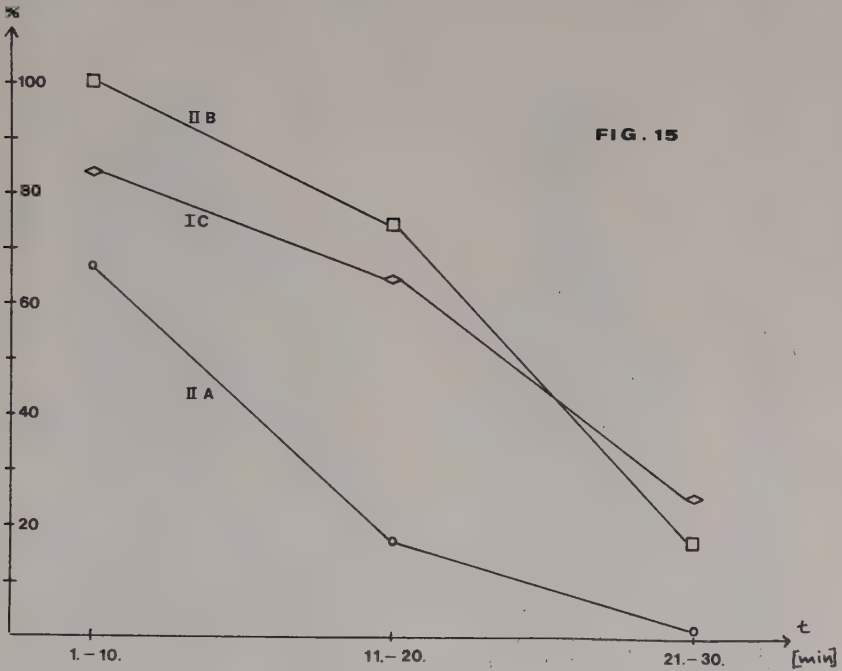
Gruppe :		$\tilde{x}$:	$\bar{x}(\text{ges.})$:	$\bar{x}(1)$:	$\bar{x}(2)$:	$\bar{x}(3)$:
I A	(Leergruppe)	-	-	-	-	-
I B	(Kontrollgr.)	6,5	7,8	6,6	1,1	0,1
I C	(Spironolacton)	9,5	11,0	6,5	3,9	0,6
I D	(Furosemidgr.)	7	10,3	7,4	1,8	1,1
II A	(DOC-Gruppe)	2,5	4,2	4,0	0,2	-
II B	(Kontrollgr.)	10	11,5	9,0	2,4	0,1
III A	(ADH-Gruppe)	7	10,9	7,9	2,6	0,4
III B	(Kontrollgr.)	11	10,8	7,2	3,0	0,6

Bezüglich seines zeitlichen Auftretens unterschied sich WRITHING von den zuvor genannten Symptomen . Es war erstmals zu beobachten gegen Ende der ersten 10-Minuten-Periode, im zweiten Drittel schwächer - wenngleich noch immer deutlich - ausgeprägt, gegen Ende hin jedoch stark abnehmend. Einzig bei der DOC-Gruppe zeigte sich ein abweichender Verlauf, indem das Symptom hier bereits im zweiten Beobachtungsabschnitt praktisch

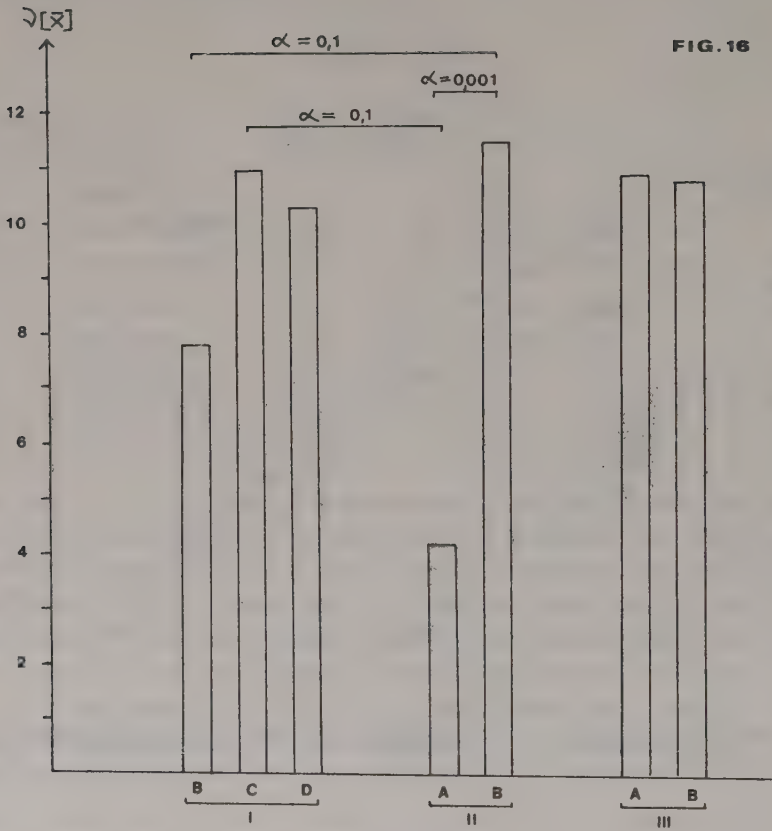
verschwunden war. Fig.15 zeigt diese Verhältnisse nochmals im Vergleich der Gruppen I C (Spironolactongr.) mit den Gruppen II A (DOC-Gruppe) und der Kontrollgruppe II B .

Beim Untergruppenvergleich fand sich zum ersten Mal ein höchstsignifikanter Unterschied innerhalb einer Hauptgruppe : die DOC-Gruppe II A zeigte WRITHING auf dem Signifikanzniveau $\alpha=0,001$ seltener als die zugehörige Kontrollgruppe , und außerdem signifikant seltener als die antagonistisch behandelte Gruppe I C (Spironolactongruppe) auf dem Niveau $\alpha=0,1$.Bei dem signifikant höheren Gesamtdurchschnitt der Kontrollgruppe II B gegenüber I B ($\alpha=0,1$) erschien dieser Vergleich legitim. In der Hauptgruppe III fehlten Unterschiede fast völlig ,

während die diuretika-behandelten Tiere das Symptom deutlich häufiger zeigten als die Tiere der zugehörigen Kontrollgruppe I B (vergl.Fig.16).



WRITHING : Präsenz des Symptomes in den einzelnen Entzugsphasen
(Einheit : Prozentsatz der Tiere einer Untergruppe, die
das Symptom in der jeweiligen Beobachtungsperiode zeigten)
bei den Gruppen I C, II A und II B



WRITHING : Gruppen-Mittelwerte (signifikante Unterschiede nach dem U-Test sind unter Benennung des Signifikanz - niveaus vermerkt)

3.1.6. PENILE ERECTION

Wie aus Tab.7 hervorgeht, handelte es sich hierbei um ein ausgesprochen seltenes Symptom, das vereinzelt auch in der Leergruppe zu beobachten war :

TAB.7

Gruppe :	$\tilde{x}$:	$\bar{x}(\text{ges.}):$
I A (Leergruppe)	0	0,15
I B (Kontrollgruppe)	0	0,42
I C (Spironolactongr.)	0	0,25
I D (Furosemidgruppe)	0	0,23
II A (DOC-Gruppe)	0	0,50
II B (Kontrollgruppe)	0	0,50
III A (ADH-Gruppe)	0	0,54
III B (Kontrollgruppe)	0	0,10

Da bereits bei oberflächlicher Betrachtung klar wurde, daß es sich hier nicht um ein verwertbares Entzugssymptom handelte und der Untergruppen-"vergleich" unergiebig bleiben mußte, wurde hier auf die Erstellung eines Säulendiagrammes verzichtet.

Bliebe zu erwähnen, daß das Symptom die höchste Präsenz in der DOC-gruppe hatte, wo immerhin 5 der 12 Tiere PENILE ERECTION zeigten, am seltensten war es in der Kontrollgruppe III B : hier war das Symptom nur ein einziges Mal zu beobachten, so daß der rein rechnerische "Mittelwert" dieser Gruppe noch deutlich unter dem der Leergruppe lag.

3.2. Präsenz von Entzugssymptomen

3.2.1. SCREAM ON TOUCH

Zwar fand sich das Symptom auch in der Leergruppe, hier jedoch auf dem Signifikanzniveau $\alpha = 0,001$ seltener als in der korrespondierenden Kontrollgruppe I B .

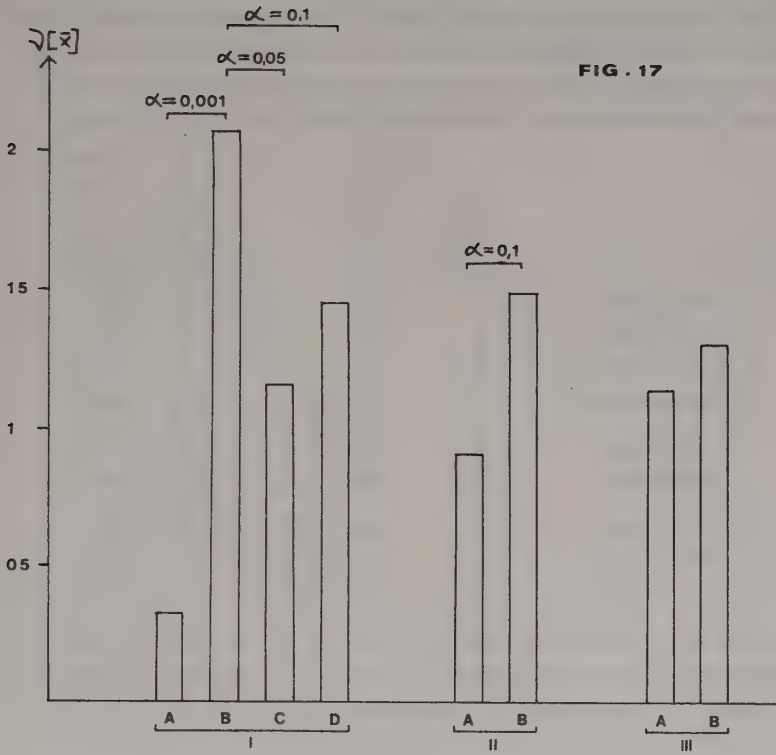
TAB.8

Gruppe :		$\tilde{x}$:	$\bar{x}(\text{ges.})$:	$\bar{x}(1)$:	$\bar{x}(2)$:	$\bar{x}(3)$:
I A	(Leergruppe)	0	0,3	0,17	0,08	0,08
I B	(Kontrollgr.)	3	2,1	0,75	0,75	0,58
I C	(Spironolact.)	1	1,2	0,25	0,50	0,42
I D	(Furosemidgr.)	1	1,5	0,69	0,15	0,62
II A	(DOC-Gruppe)	0,5	0,9	0,33	0,33	0,25
II B	(Kontrollgr.)	1,5	1,5	0,33	0,75	0,42
III A	(ADH-Gruppe)	1	1,15	0,31	0,38	0,46
III B	(Kontrollgr.)	1	1,3	0,38	0,46	0,46

Was die Beobachtungsperioden höchster und geringster Präsenz angeht , so war beim Vergleich der Untergruppen eine große Inhomogenität fest - zustellen. Beim Vergleich der durchschnittlichen Gesamtwerte der einzelnen Untergruppen (Fig.17) lag die Kontrollgruppe I B deutlich an der Spitze und zeigte signifikant höhere Werte als die zugehörigen Diuretikagruppen ($\alpha=0,05$, bzw. 0,1).

Den niedrigsten Wert zeigte die DOC-Gruppe, bei der die Gesamtpräsenz signifikant unter der der Kontrolle II B lag ($\alpha = 0,1$).

Die ADH-Gruppe zeigte einen diskret niedrigeren Wert als die Kontroll - gruppe III B .



SCREAM ON TOUCH : Gruppen - Mittelwerte

(signifikante Differenzen nach dem U-
Test unter Benennung des Signifikanz-
niveaus angegeben)

3.2.2. CHEWING

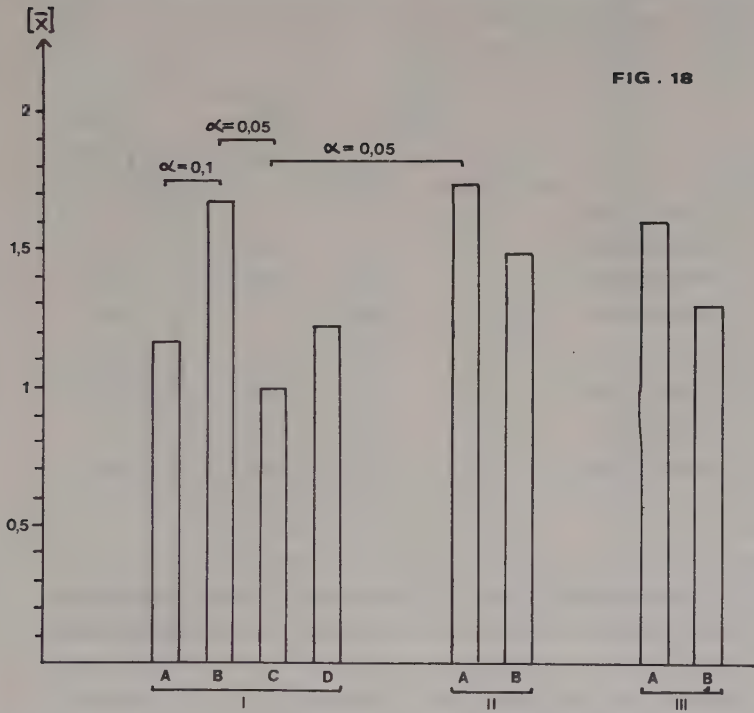
Dieses Symptom trat auch in der Leergruppe in erstaunlich hoher Präsenz auf, ein Unterschied zur Kontrollgruppe I B hielt lediglich dem 0,1-Niveau des U-Testes stand. Auch war die große Übereinstimmung im zeitlichen Ablauf beim Vergleich Leergruppe/Entzugsgruppen bemerkenswert : geringe Präsenz im ersten Beobachtungsdrittel, danach stete Zunahme .

TAB.9

Gruppe :	$\tilde{x}$:	$\bar{x}(\text{ges.})$:	$\bar{x}(1)$:	$\bar{x}(2)$:	$\bar{x}(3)$:
I A (Leergruppe)	1	1,17	0,17	0,58	0,42
I B (Kontrollgruppe)	2	1,67	0,25	0,75	0,67
I C (Spironolact.)	1	1,0	0,25	0,25	0,50
I D (Furosemidgr.)	1	1,23	0,23	0,54	0,46
II A (DOC-Gruppe)	2	1,75	0,42	0,75	0,58
II B (Kontrollgr.)	2	1,50	0,08	0,67	0,75
III A (ADH-Gruppe)	2	1,62	0,38	0,62	0,62
III B (Kontrollgr.)	1	1,31	0,23	0,54	0,54

Beim Vergleich der Gesamtwerte(Fig.18) fielen die nur geringen Differenzen innerhalb der Hauptgruppen II und III auf. Gegenüber der Kontrollgruppe I B zeigte die Furosemidgruppe das Symptom deutlich, die Spironolactongruppe signifikant ($\alpha=0,05$) seltener.

Signifikant häufiger war das Symptom zu beobachten bei der DOC-Gruppe (II A)als bei der mit dem Aldosteronantagonisten Spironolacton behandelten Gruppe I C ($\alpha=0,05$). Dieser Vergleich ist zulässig, da das Symptom in der Hauptgruppe II insgesamt - wie der Vergleich der Kontrollgruppen II B und I B verdeutlicht - eher seltener auftrat als in der Hauptgruppe I .



CHEWING : Gruppen-Mittelwerte

(signif.Differenzen nach dem U-Test sind unter
Benennung des Signifikanzniveaus vermerkt)

3.2.3. PTOSIS

Bei völligem Fehlen in der Leergruppe handelte es sich hier um eines der am häufigsten registrierbaren Symptome des Morphinentzuges : nur 9 der 87 Entzugstiere zeigten es nicht !

TAB.10

Gruppe :	$\tilde{x}$:	$\bar{x}(\text{ges.})$:	$\bar{x}(1)$:	$\bar{x}(2)$:	$\bar{x}(3)$:
I A (Leergruppe)	0	-	-	-	-
I B (Kontrollgr.)	2	2,17	0,42	0,83	0,92
I C (Spironolact.)	2	2,17	0,33	0,92	0,92
I D (Furosemidgr.)	2	2,08	0,23	0,92	0,92
II A (DOC-Gruppe)	1	1,42	0,25	0,50	0,67
II B (Kontrollgr.)	2,5	2,25	0,50	0,83	0,92
III A (ADH-Gruppe)	2	1,85	0,23	0,69	0,92
III B (Kontrollgr.)	2	2,08	0,46	0,77	0,85

Im Verlauf der Entzugsbeobachtung war eine Zunahme der Präsenz der PTOSIS von Beobachtungsdrittel zu Beobachtungsdrittel festzustellen (vergl.auch Fig.19) : zeigten nach Ablauf der ersten zehn Minuten erst 35% der Entzugstiere PTOSIS, so waren es nach 20 Minuten bereits über 70% und nach Ablauf von 30 Minuten fast 90%. Hatte ein Tier einmal PTOSIS gezeigt,so bestand diese meist bis zum Ende der Entzugsbeobachtung fort.

Beim Untergruppenvergleich der durchschnittlichen Gesamtpräsenz (Fig.20)waren innerhalb der Hauptgruppe III - wie auch schon bei vielen der anderen Symptome - keine nennenswerten Unterschiede festzustellen. Das gleiche galt diesmal für die Hauptgruppe I. Hingegen lag der Wert der DOC-Gruppe signifikant unter dem der Kontrollgruppe II B ($\alpha=0,05$), wie auch unter dem der Spironolactongruppe ($\alpha=0,05$). Die Kontrollgruppen I B und II B hatten nahezu identische Gruppen-Mittelwerte gezeigt.

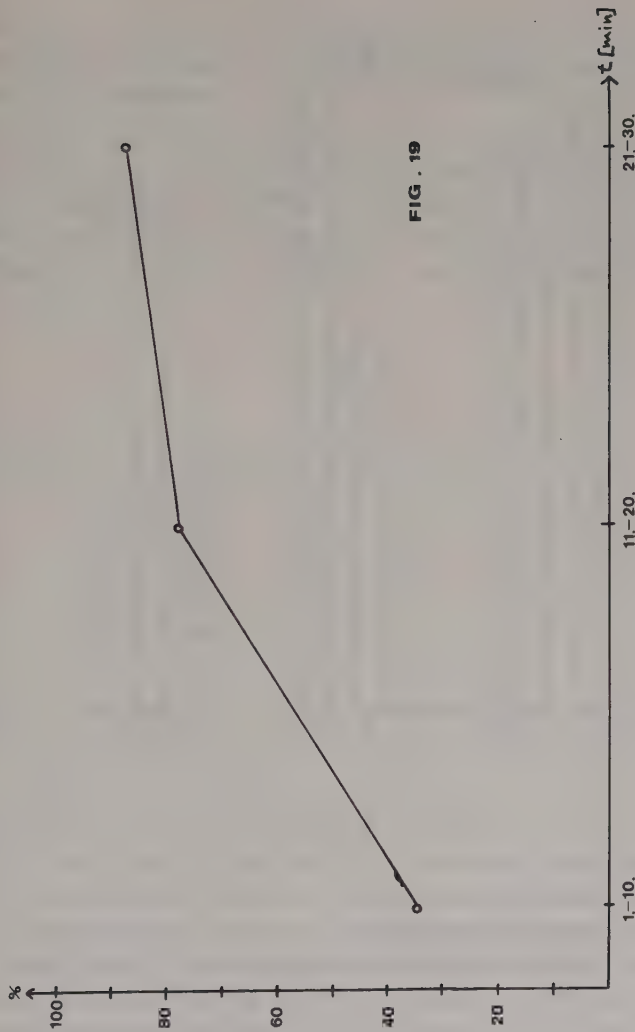
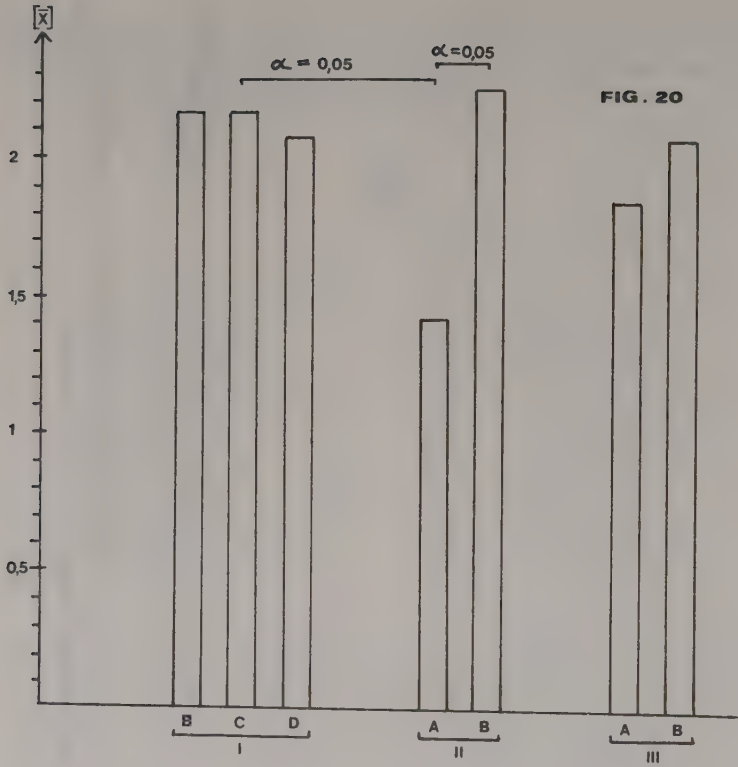


FIG. 19

PTOSIS : Präsenz des Symptomes in den einzelnen Beobachtungsphasen , ausgedrückt in
% aller Entzugstiere (n=87), die PTOSIS zeigten.



PTOSIS : Gruppen-Mittelwerte
(signif.Differenzen nach dem U-Test unter Benennung
des Signifikanzniveaus angegeben)

3.2.4. EYE TWITCHING

Das in der Leergruppe nicht registrierbare Symptom wurde von 84 der 87 Entzugstiere gezeigt, womit es das meistbeobachtete Symptom überhaupt darstellte.

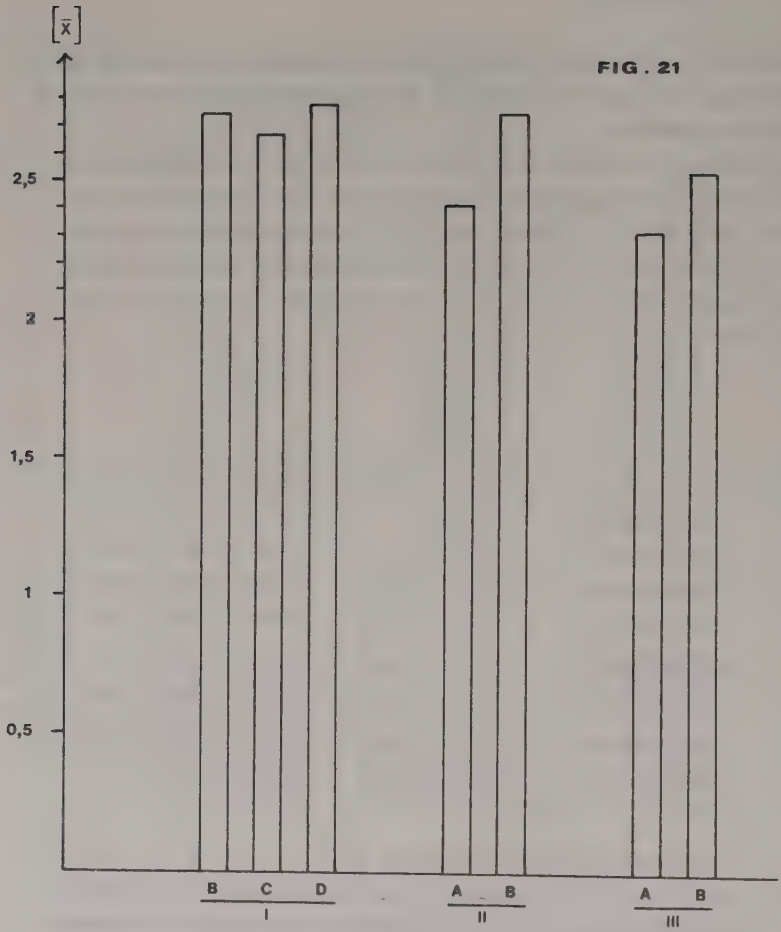
Bezüglich des zeitlichen Auftretens handelte es sich einerseits um ein typisches Frühsymptom des Entzuges, das, gemeinsam mit lautem TEETH CHATTERING und JUMPING, bereits nach wenigen Minuten erstmals auftrat, dann aber - im Gegensatz zu den anderen Frühsymptomen - mit hoher Präsenz bis hin zum Ende der halbstündigen Beobachtungszeit persistierte.

TAB.11

Gruppe :	$\bar{x}$:	$\bar{x}(\text{ges.})$:	$\bar{x}(1)$:	$\bar{x}(2)$:	$\bar{x}(3)$:
I A (Leergruppe)	0	-	-	-	-
I B (Kontrollgr.)	3	2,75	0,92	0,92	0,92
I C (Spironolact.)	3	2,67	0,75	0,92	1,00
I D (Furosemidgr.)	3	2,77	0,92	1,00	0,85
II A (DOC-Gruppe)	3	2,42	0,92	0,75	0,75
II B (Kontrollgr.)	3	2,75	0,92	1,00	0,83
III A (ADH-Gruppe)	3	2,31	0,77	0,77	0,77
III B (Kontrollgr.)	3	2,54	0,77	0,92	0,92

Bei der vergleichenden Betrachtung der Gesamtwerte (Fig.21) waren keine deutlichen Differenzen der verschiedenen Untergruppen erkennbar. Die Ergebnisse der drei Entzugsguppen des Diuretikablockes waren nahezu identisch, während die DOC- und ADH-behandelten Tiere das Symptom etwas seltener zeigten als die entsprechenden Kontrollen. Bei übereinstimmenden Werten der Kontrollgruppen I B und II B zeigten die DOC-behandelten Tiere das Symptom seltener als die Tiere der Spironolactongruppe.

Signifikante Differenzen fehlten.



EYE TWITCHING : Gruppen - Mittelwerte

3.2.5. DIARRHEA

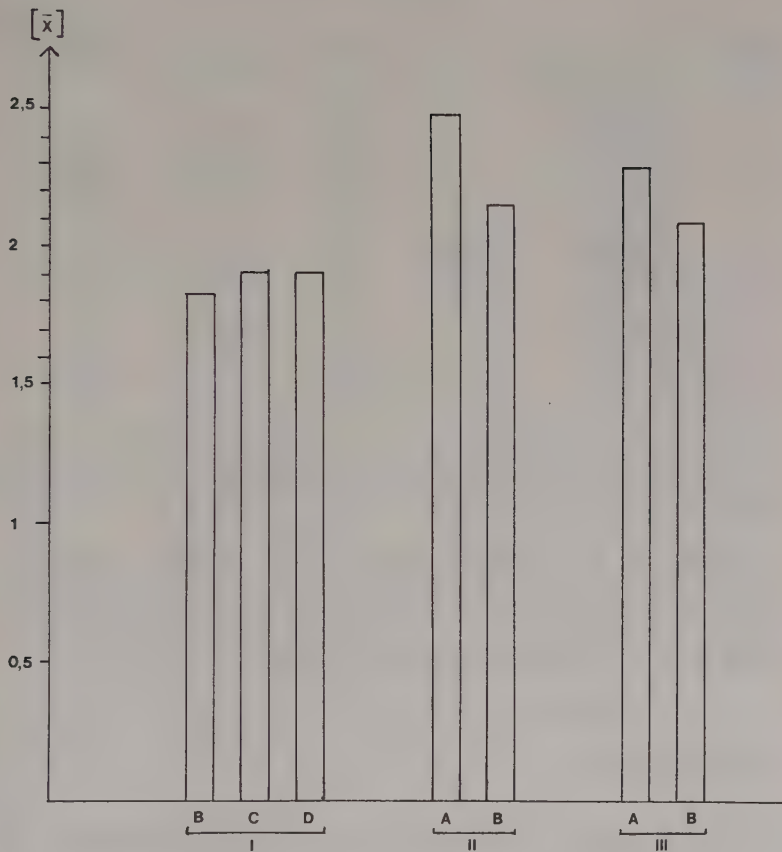


FIG. 22

DIARRHEA : Gruppen - Mittelwerte

Das Symptom DIARRHEA wurde bei 83 der 87 Entzugstiere beobachtet , hingegen fehlte es in der Leergruppe :

TAB.12

Gruppe :	$\tilde{x}$:	$\bar{x}(\text{ges})$:	$\bar{x}(1)$:	$\bar{x}(2)$:	$\bar{x}(3)$:
I A (Leergruppe)	0	-	-	-	-
I B (Kontrollgr.)	2	1,83	0,50	0,75	0,58
I C (Spironolact.)	2	1,92	0,42	0,83	0,67
I D (Furosemidgr.)	2	1,92	0,31	0,77	0,85
II A (DOC-Gruppe)	2,5	2,50	0,75	1,00	0,75
II B (Kontrollgr.)	2,5	2,17	0,50	0,92	0,75
III A (ADH-Gruppe)	2	2,31	0,54	1,00	0,77
III B (Kontrollgr.)	2	2,08	0,46	0,85	0,77

Diarrhea setzte meist gegen Ende der ersten Beobachtungsperiode ein , erreichte ein Maximum im zweiten und einen leichten Rückgang im letzten Beobachtungsdrittel.

Bei Betrachtung der Gruppen-Mittelwerte(Fig.22) konnten nennenswerte Differenzen der einzelnen Untergruppen nicht registriert werden , lediglich die DOC- und ADH-Gruppen zeigten - wenn auch nur geringfügig - höhere Werte als die zugehörigen Kontrollgruppen.

3.2.6. SALIVATION

Bei völligem Fehlen in der Leergruppe wurde das Symptom von 49 der 87 Entzugstiere gezeigt.

Bezüglich des zeitlichen Auftretens von SALIVATION war Inhomogenität festzustellen : Bei I C, II A und III A war die Präsenz im ersten Beobachtungsabschnitt am höchsten, bei den anderen Entzugsgruppen eher gegen Ende hin (vergl.Tab.13).

Während größere Differenzen innerhalb der Diuretika-Hauptgruppe fehlten,

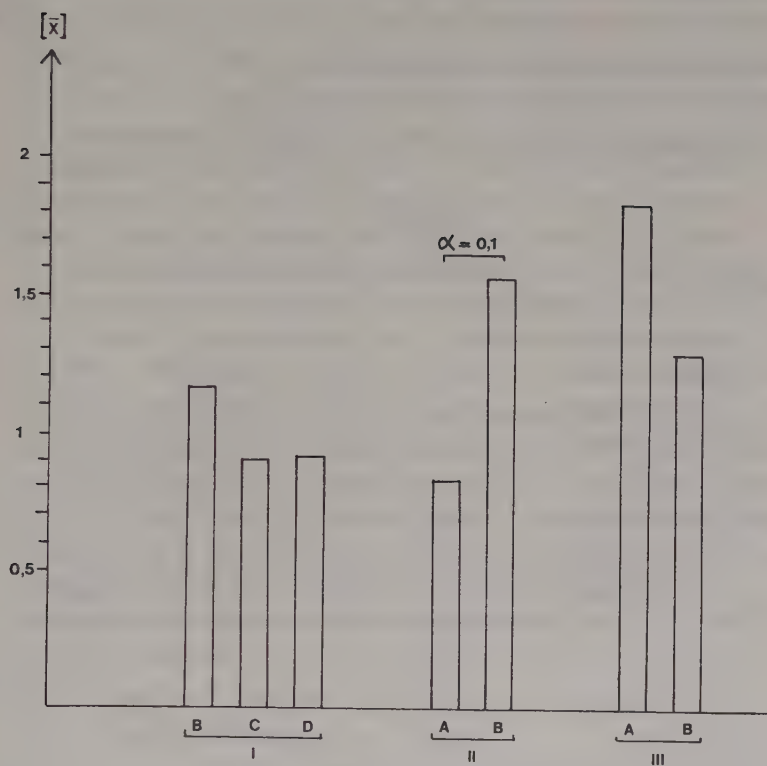


FIG. 23

SALIVATION : Gruppen - Mittelwerte

(signif. Differenzen nach dem U-Test unter Be -
nennung des Signifikanzniveaus angegeben)

verdienen die beiden anderen Hauptgruppen nähere Betrachtung(Fig.23) :
Erstmals hoben sich die ADH-behandelten Tiere deutlich von ihrer Kontrollgruppe ab und erreichten mit 1,85 den höchsten Gesamtmittelwert aller Untergruppen (vergl.Tab.13).

Ebenfalls sehr hoch lag der Wert der Kontrollgruppe II B, die die DOC-Gruppe signifikant übertraf ($\alpha = 0,1$).

Die Mittelwerte und Mediane von SALIVATION werden zusammengefaßt in

TAB.13

Gruppe :	$\tilde{x}$:	$\bar{x}(\text{ges.})$:	$\bar{x}(1)$:	$\bar{x}(2)$:	$\bar{x}(3)$:
I A (Leergruppe)	0	-	-	-	-
I B (Kontrollgr.)	1	1,17	0,25	0,42	0,50
I C (Spironolact.)	0,5	0,91	0,50	0,25	0,17
I D (furosemidgr.)	0	0,92	0,23	0,38	0,31
II A (DOC-Gruppe)	0,5	0,83	0,42	0,17	0,25
II B (Kontrollgr.)	1,5	1,58	0,42	0,58	0,58
III A (ADH-Gruppe)	3	1,85	0,69	0,67	0,54
III B (Kontrollgr.)	1	1,31	0,38	0,46	0,46

4. Diskussion

4.1. Allgemeines

Bezugnehmend auf die Ausführungen unter 1.5. seien zunächst nochmals die für das Verständnis des folgenden Abschnittes besonders wichtigen Punkte der Arbeitshypothese , sowie die Kriterien für die interpretatorische Betrachtung der einzelnen Symptome genannt :

- Die Bedeutung des Natriumeffektes in vivo und die den Natriumhaushalt der Ratte beeinflussende Wirkung der verwendeten Pharmaka unterstellend, war bezüglich der Konformationsänderung des Opiatrezeptors im Entzug und der resultierenden Entzugsstärke vorausgesagt worden :

- * Bei zusätzlicher Verabreichung natriumretinierenden DOCs wird das Gleichgewicht der Rezeptorkonformationen hin zur Antagonisten-bindenden Form verschoben. Bei Applikation definierter Mengen Morphin und Naloxon würde also eine relativ stärkere Naloxon- und schwächere Morphinbindung resultieren als bei gleichartig behandelten Tieren unbeeinflussten Natriumhaushaltes. Dies aber würde ein stärkeres Entzugsbild erwarten lassen, was (gemäß den Ausführungen auf S.24 bis 26) seinen Ausdruck fände im hochfrequenten Auftreten von dominanten Entzugssymptomen (z.B. JUMPING) und relativ nieder - frequenter Ausprägung rezessiver Symptome (z.B. WET DOG SHAKE).
- * Bei diuretika (Furosemid, Spironolacton)-vermitteltem Natriumentzug des Körpers (über Steigerung der Natriurese) wird das Rezeptorgleichgewicht zur Agonisten-bindenden Form hin verschoben. Morphin würde somit also relativ stärker gebunden als gleichzeitig verabreichtes Naloxon, was im Vergleich zu Kontrolltieren unbeeinflussten Elektrolythaushaltes ein schwächeres Entzugsbild zur Folge hätte. Ein solches wäre definiert durch hochfrequentes Auftreten rezessiver und niederfrequentes Auftreten dominanter Symptome.
- * Die Richtung einer etwaigen Beeinflussung der Entzugsstärke war nicht postuliert worden bezüglich ADH.

- Wegen der Unmöglichkeit einer vergleichenden Untersuchung des gesamten komplexen Entzugssyndromes der unterschiedlich behandelten Gruppen sollen im Folgenden die Einzelsymptome im Gruppenvergleich analytisch betrachtet und etwaige Differenzen darauf geprüft werden, ob sie in ihrer Richtung den obigen hypothetischen Überlegungen Rechnung tragen oder nicht.

- Für ein bekanntermaßen oder vermeintlich dominantes Symptom muß gefordert werden :

- * Es wird von der DOC-Gruppe häufiger gezeigt als von der zugehörigen

Kontrollgruppe II B.

- * Es tritt in den beiden Diuretikagruppen seltener auf als bei der Kontrollgruppe I B.
- * Es wird von der DOC-Gruppe deutlich häufiger gezeigt als von der antagonistisch behandelten Spironolactongruppe I C (natürlich ist ein solcher Vergleich nur dann zulässig, wenn das Symptom nicht generell in der Gruppe II häufiger auftritt als in Gruppe I, wenn es also von der Kontrollgruppe II B seltener oder etwa gleich häufig gezeigt wird, wie von der Kontrollgruppe I B).
- * Ist bei einem Symptom sicher oder zumindest sehr wahrscheinlich, daß es der Gruppe der dominanten Entzugssymptome zuzurechnen ist, muß geprüft werden, ob und wie sich die ADH-Gruppe von der zugehörigen Kontrollgruppe III B unterscheidet.

- Für ein rezessives Symptom wird genau das Gegenteil gefordert, d.h. es ist bei der DOC-Gruppe seltener, bei den Diuretikagruppen häufiger zu beobachten als bei den jeweiligen korrespondierenden Vergleichsgruppen.

Bevor nun aber die einzelnen Entzugssymptome derart durchleuchtet werden, müssen zwei Punkte geklärt werden :

- * Handelt es sich bei einem Symptom tatsächlich um ein Entzugssymptom? Dies ist immer dann der Fall, wenn das Symptom von der Leergruppe I A hochsignifikant seltener gezeigt wird, als von der Kontrollgruppe I B.
- * Handelt es sich um ein Symptom, das zur Einschätzung der Entzugsstärke geeignet ist - oder kann es lediglich Auskunft darüber geben, ob überhaupt Entzug vorliegt oder nicht ("Indikatorsymptom" des Entzuges) ? Letzteres war praktisch bei allen auf Präsenz untersuchten Symptomen der Fall.

Da die Entzugquantifizierung anhand der Untersuchung einzelner Symptome dem komplexen Gesamtbilde des Entzugssyndromes nur partiell gerecht wird, soll zunächst kurz angeführt sein, wie oft signifikante Unterschiede zwischen Versuchs- und Kontrollgruppen insgesamt (also unter Berücksich -

tigung aller zwölf Symptome) registriert werden konnten : dies war in der Hauptgruppe I dreimal, in der Gruppe II siebenmal (!) und bei Gruppe III überhaupt nicht der Fall. Bei "legitimen" Vergleichen von II A und I C (vergl.S.70) konnten fünfmal signifikante Differenzen gefunden werden.

4.2. Die Einzelsymptome

4.2.1. EXPLORING

Im Gegensatz zu der Münchener Gruppe um Herz, Bläsig et al. wird EXPLORING nicht als Entzugssymptom eingeschätzt ! Es trat bei der Leergruppe hochsignifikant häufiger auf als bei allen Entzugsgruppen. Diese Differenzen rührten aus den beiden Schlußdritteln der Beobachtungszeit her, in denen das bei den Entzugsgruppen praktisch verschwundene Symptom bei der Leergruppe hochfrequent persistierte. Da die zum Teil recht hohen EXPLORING-frequenzen der Entzugsgruppen ausschließlich in den ersten Minuten nach Naloxongabe zu beobachten waren, kann dies als weiteres Argument gegen die Einschätzung des EXPLORING als Entzugssymptom gewertet werden. Rascher und fast vollständiger Abfall der EXPLORING-frequenz mit dem Auftreten der ersten echten Entzugssymptome war festzustellen.

Den dennoch gefundenen signifikanten Differenzen zwischen der Gruppe II A und II B, wie auch zwischen II A und I C wurde aufgrund obiger Ausführungen keinerlei Bedeutung beigemessen. Sie unterstreichen vielmehr das Gewicht eines der neuralgischen Punkte von Experimenten, die die Verhaltensänderung von Tieren unter dem Einfluß unterschiedlicher Pharmaka untersuchen : die z.T. erhebliche interindividuelle Varianz, die auch schon in der zehnminütigen Beobachtungsperiode vor Naloxongabe zu beeindrucken vermochte. Während bereits hier manche Tiere erstaunlich hochfrequent EXPLORING zeigten, wiesen andere eine wesentlich schwächer ausgeprägte motorische Grundaktivität auf und verharren reglos an einem Fleck. Letztere zeigten EXPLORING in den ersten Beobachtungsmomenten nach Naloxongabe (und somit noch vor dem eigentli -

chen Wirkungseintritt des Morphinantagonisten) auch deutlich seltener als die erstgenannte Gruppe. Es war auch interessant festzustellen, daß einige der Tiere mit besonders hohen EXPLORINGwerten später auch auffällig hohe Sprungfrequenzen zeigten (vergl. Tiere O 2, N 5, W 5 u.a. in den entspr. Einzelwertetabellen).

Zusammenfassend kann EXPLORING als "negatives Indikatorsymptom" des Morphinentzuges bezeichnet werden : bei hochfrequentem Persistieren des Symptomes zehn Minuten nach Entzugsbeginn und später liegt ein Morphin-entzugssyndrom nicht vor !

Das Symptom ist zur Einschätzung der Entzugsstärke völlig ungeeignet.

4.2.2. JUMPING / FLYING

Wie unter 2.1.1. bereits ausführlich dargelegt wurde, handelt es sich hier - entsprechend der internationalen Literatur - um das wichtigste, wenn nicht gar das einzige zur quantitativen Entzugseinschätzung geeignete Symptom. Es lohnt demnach hier ganz besonders eine genaue Prüfung der Arbeitshypothese .

Tatsächlich zeigte die DOC-Gruppe -wie erwartet- das Symptom in der stärksten Ausprägung überhaupt und lag in der Gesamtfrequenz signifikant über den Werten der Kontrollgruppe II B , wie auch über denen der antagonistisch behandelten Spironolactongruppe I C !

Auch in der Hauptgruppe I konnte die Arbeitshypothese gestützt werden : hier zeigten die Diuretika-behandelten Tiere deutlich weniger Sprünge als die Tiere der Kontrollgruppe I B.

Die praktisch identischen Ergebnisse von III A und Kontrolle III B waren ein erstes Argument für die fehlende Beeinflussung der Entzugsstärke morphintoleranter Ratten durch ADH.

Zusammenfassend kann also festgehalten werden : das für den starken Entzug charakteristische dominante Entzugssymptom JUMPING / FLYING ist häufiger bei Tieren, die mit dem natriumretinierenden DOC behandelt wurden, hingegen seltener, wenn vor Morphinentzug natriuretisch wirksame Pharmaka verabfolgt werden.

4.2.3. TEETH CHATTERING

Wie unter 3.1.3. ausgeführt, kann dieses Symptom bei alleiniger Betrachtung der Gesamtfrequenz und ohne weitere Anforderungen an den Klangcharakter (schabendes "Angst"chatter $\neq$ hämmerndes "Entzugs"chatter) nach der auf Seite 70 formulierten Anforderung an ein echtes Entzugssymptom nicht akzeptiert werden : es war bei der Leergruppe nicht signifikant seltener als bei den zugehörigen Entzugsgruppen .

Auch in früheren Untersuchungen war die Interpretation des TEETH CHATTERING widersprüchlich gewesen . Es wurde als eindeutig dominantes Symptom bezeichnet von Bläsig (6,7) , als "fraglich dominant" von Laschka (60,61) und als nicht eindeutig zuordenbar von Herz (35).Keiner der Genannten hatte aber Anforderungen an die akustische Qualität dieses Symptomes gestellt, auch fehlten Angaben über das TEETH CHATTERING bei korrespondierenden Leergruppen. TEETH CHATTERING war vielmehr als Entzugssymptom unumstritten anerkannt.

Interessant erscheint die Analyse der zeitlichen Verteilung dieses Symptomes : bei der Leergruppe trat es in mittlerer Frequenz im ersten Beobachtungsdrittel auf, war dann im zweiten und letzten Drittel aber noch immer relativ stark ausgeprägt, während die Entwicklung bei den Entzugsgruppen eine andere war. Hier lagen die Werte der ersten Beobachtungsperiode etwa dreifach höher als die der Leergruppe, um in den dann folgenden zwanzig Minuten einen erheblichen Abfall zu erfahren. Interessant schien auch die Beobachtung, daß die einsetzende Naloxonwirkung sich nach wenigen Minuten oft mit dem Auftreten laut hämmern - den CHATTERs erstmals manifestierte, welches nach Ablauf der ersten Beobachtungsphase aber zusehends schwand. Hingegen war ein derartiger Klangcharakter bei der Leergruppe niemals zu beobachten , so daß man hier sicher doch von einem Entzugssymptom sprechen muß.

Obschon die Werte der Leergruppe demnach wegen zu häufiger falsch-positiver Registrierung nicht verwertbar sind, scheint ein Vergleich der von den Entzugsgruppen gezeigten CHATTER-frequenzen sinnvoll, da sich hier die falsch-positiven Werte über alle Gruppen im Sinne eines systematischen Fehlers verteilt haben dürften.

Folgt man der Einschätzung der Standardarbeit Bläsigs (6), es handele

sich bei TEETH CHATTERING um ein dominantes Symptom, so findet man die Arbeitshypothese bei der Hauptgruppe II vollauf bestätigt : signifikant höhere Werte der DOC-behandelten Tiere gegenüber der Kontrollgruppe II B ($\alpha = 0,1$). Ebenfalls hochfrequent trat das Symptom bei der ADH-Gruppe auf, die sich jedoch von der ebenfalls hohe Werte aufweisenden Gruppe III B nicht signifikant abhob. Auch in der Gruppe I waren nur geringfügige Unterschiede festzustellen.

Zusammenfassend bleibt festzustellen : trotz der hohen, aber vermutlich falsch-positiv registrierten Werte der Leergruppe wird TEETH CHATTERING als Entzugssymptom anerkannt. Allerdings sollte in künftigen Untersuchungen dieser Art von vornherein ein bestimmter Klangcharakter dieses Symptoms gefordert werden (s.o.), wenngleich die Gefahr subjektiver Fehleinschätzungen hierdurch keinesfalls gebannt würde.

Der Einschätzung des TEETH CHATTERING als dominantes Symptom folgend , konnte die Arbeitshypothese nur bei der DOC-Gruppe bestätigt werden.

4.2.4. WET DOG SHAKING

Es handelt sich hier nach Bläsig (6) um ein "prädominantes" und somit für den mittelstarken Entzug charakteristisches Symptom, welches beim sehr starken Entzug durch die "dominanten" exzitativ-motorischen Symptome verdrängt wird. Die Beobachtung Bläsigs, WET DOG SHAKING sei ein typisches Spätsymptom , konnte in der eigenen Studie bestätigt werden : im Laufe der dreißigminütigen Beobachtungszeit konnte eine ständige Zunahme der Präsenz verzeichnet werden, d.h. das Symptom wurde von immer mehr Tieren gezeigt. Von Bläsig war dies auf die binnen dreißig Minuten allmählich abnehmende Naloxonkonzentration am Opiatrezeptor und konsekutive Abschwächung der Entzugsstärke zurückgeführt worden. Tatsächlich war WET DOG SHAKING das einzige motorische Symptom mit einer derartigen zeitlichen Verteilung.

In Anlehnung an die Arbeitshypothese muß also geprüft werden, ob dieses Symptom tatsächlich häufiger auftritt, wenn schwächerer Entzug vorliegt , also bei den Diuretikagruppen häufiger und bei der DOC-Gruppe seltener als bei den jeweiligen Kontrollgruppen. Wenngleich nicht signifikant, so ließ

sich eine derartige Divergenz doch tendenziell recht deutlich beobachten. Beide Diuretikagruppen zeigten das Symptom häufiger, die DOC-Gruppe hingegen seltener als die zugehörigen Kontrollgruppen I B, bzw. II B. Die ADH-Gruppe ließ WET DOG SHAKING deutlich seltener erkennen als III B, was einem eher stärkeren Entzug entspräche.

Da auch die Spironolactongruppe häufiger WET DOG SHAKING zeigte als die antagonistisch behandelte DOC-Gruppe, läßt sich abschließend vermerken :
- die Arbeitshypothese wurde widerspruchsfrei in jedem Punkt bestätigt, wenngleich signifikante Unterschiede fehlten. Es entstand bei der Untersuchung dieses Symptomes der Eindruck, daß es sich bei ADH um eine den Morphinentzug verstärkende Substanz handeln könne.

4.2.5. WRITHING

Von Bläsig (6) als Spätsymptom beschrieben, gelangte diese Untersuchung zu einem widersprüchlichen Ergebnis : deutlichste Ausprägung dieses eindeutigen Entzugssymptomes im ersten Beobachtungsdrittel, danach stetiger Abfall . Berücksichtigt man jedoch, daß die höchsten WRITHING-frequenzen zwischen der siebten und zwölften Minute des Entzuges zu registrieren waren, so wird dieser Widerspruch etwas eingeschränkt.

Von der Münchener Gruppe war - wenn auch nicht ganz unumstritten - das WRITHING als prädominantes Symptom des mittelschweren Entzuges beschrieben worden , vergleichbar dem WET DOG SHAKING.

Dieser These folgend, wurde die Arbeitshypothese in bemerkenswerter Weise bestätigt : die DOC-Gruppe zeigte Werte, die auf dem empfindlichsten Signifikanzniveau des U-Testes unter denen der Kontrollgruppe II B lagen und sich in gleichem Sinne (und ebenfalls signifikant) von der Spironolactongruppe unterschieden. Außerdem lagen - wie erwartet - die Werte der Diuretikagruppen deutlich über denen der Kontrollgruppe I B, während ADH- und zugehörige Kontrollgruppe nahezu identische Werte aufzuweisen hatten.

4.2.6. PENILE ERECTION

Dieses Symptom war aufgrund einer Erwähnung bei Koga (56) berücksichtigt worden, erwies sich dessen aber nicht als würdig : einerseits trat es in der Leergruppe nicht seltener auf als in manchen Entzugsgruppen, andererseits machten die insgesamt sehr niedrigen Mittelwerte und ausgesprochene Seltenheit dieses Symptomes eine vergleichende Untersuchung der einzelnen Untergruppen unmöglich. PENILE ERECTION konnte nur bei 21 der 87 Entzugstiere beobachtet werden.

Die Einschätzung der PENILE ERECTION als Entzugssymptom wird also aufgrund der hier vorliegenden Ergebnisse energisch bestritten.

4.2.7. SCREAM ON TOUCH

Bei diesem, wie auch allen anderen auf Präsenz überprüften Symptomen sollte folgendes vorangestellt werden : bereits den Mitarbeitern der Gruppe Herz/Bläsig war es nicht gelungen, diese Symptome in befriedigender Weise zur Beurteilung der Entzugsquantität heranzuziehen. Sie hatten lediglich darauf hingewiesen, daß einige dieser Symptome im schwächeren Entzug noch nicht zu beobachten sind, während im stärkeren Entzug praktisch keines derselben fehlt (im Gegensatz zu den rezessiven motorischen Symptomen, die im schwachen Entzug hochfrequent auftreten, im starken aber nicht). Dies aber bedeutet, daß bei den auf Präsenz zu prüfenden Symptomen nach solchen gefahndet werden muß, die in bestimmten Gruppen selten auftreten, um so bei diesen indirekt das Vorliegen starken Entzuges auszuschließen.

SCREAM ON TOUCH ist ein echtes Entzugssymptom, denn es wurde von der Leergruppe hochsignifikant seltener gezeigt als von der zugehörigen Kontrolle. Große Inhomogenität war zu verzeichnen bezüglich des zeitlichen Auftretens des Symptomes bei den verschiedenen Untergruppen wie auch beim Vergleich der Gesamtwerte der einzelnen Gruppen : sowohl die Diuretika- als auch die DOC-behandelten Tiere zeigten das Symptom seltener als die zugehörigen Kontrollgruppen , und zwar jeweils in signi -

fikanter Weise , während nennenswerte Differenzen in der Gruppe III erneut fehlten.

Auffällig und schwer erklärbar war der sehr hohe Wert der Kontrollgruppe I B gegenüber sämtlichen anderen Entzugsgruppen, also auch den beiden anderen Kontrollgruppen. Da dieses Symptom durch von außen einwirkende "Manipulation" (im wahrsten Sinne) ausgelöst wurde, gilt es allerdings zu bedenken, daß es sich hierbei nicht um einen objektivierbaren Faktor handelt. Einerseits ist "Berührung" keine reproduzierbare Größe, andererseits zeigte sich die Auslösbarkeit einer Vokalisation auch stark abhängig davon, in welcher Bewegungs- oder Ruhephase des einzelnen entziehenden Tieres das Symptom überprüft wurde.

SCREAM ON TOUCH kann also aufgrund o.g. widersprüchlicher und nicht befriedigend erklärbarer Ergebnisse weder als typisch für den starken , noch den schwachen Entzug eingeschätzt werden.

4.2.8. CHEWING

Die relativ hohen Werte der CHEWING-Präsenz bei der Leergruppe - die aber dennoch signifikant unter denen der Kontrolle I B lagen - müssen wie schon beim TEETH CHATTERING auf die vermeintlich große Zahl falsch-positiv registrierter Werte zurückgeführt werden. Auch hier war es vor Versuchsbeginn versäumt worden, das weitausholende "Entzugs"-CHEWING von dem eher neugierig-explorierenden Knabbern der Tiere der Leergruppe genauer abzugrenzen. Der Argumentation bei der Untersuchung von TEETH CHATTERING folgend, daß sich die falsch-positiven Werte als systematischer Fehler gleichmäßig über alle Entzugsgruppen verteilt haben dürften, scheint auch hier eine vergleichende Untersuchung der einzelnen Untergruppen legitim.

Akzeptiert man die Einschätzung Bläsigs, es handele sich beim CHEWING um ein Symptom, das erst beim stärkeren Entzug mit hoher Präsenz auftritt, so findet man die Arbeitshypothese vollauf bestätigt : die Furrosemidgruppe zeigte das Symptom deutlich, die Spironolactongruppe signifikant seltener als die zugehörige Kontrollgruppe. Außerdem lagen die Werte der Spironolactongruppe signifikant unter denen der antagonistisch

behandelten DOC-Gruppe, die ihrerseits das Symptom deutlich häufiger zeigte als die Kontrollgruppe II B. Die ADH-Gruppe zeigte das Symptom häufiger als die Kontrollgruppe III B.

4.2.9. PTOSIS

In den verschiedenen Arbeiten der Münchener Gruppe war PTOSIS als Symptom beschrieben worden, das bereits beim leichten Entzug vorhanden ist, aber auch beim starken Entzug praktisch nie fehlt.

Bei den eigenen Untersuchungen nun fanden sich signifikant niedrigere Werte der DOC-Gruppe sowohl gegenüber der Kontrolle II B, als auch der antagonistisch behandelten Spironolactongruppe. Hingegen waren größere Differenzen innerhalb der anderen Hauptgruppen nicht zu beobachten.

Während praktisch in allen Entzugsgruppen bereits nach zwanzig Minuten 80 - 90% der Tiere das Symptom zeigten, waren es bei der DOC-Gruppe erst 50%. Dies macht die Einschätzung Bläsigs (s.o.) nur partiell akzeptierbar : zwar ist es richtig, daß PTOSIS bereits beim leichteren Entzug deutlich ausgeprägt ist, deshalb aber nicht zwangsläufig auch beim starken. Unterstellt man - wofür ja offensichtlich Vieles spricht - der DOC-Gruppe den stärksten Entzug aller Gruppen, so gelangt man zu folgender Interpretation : bereits beim schwachen Entzug zeigt sich PTOSIS frühzeitig und in hoher Präsenz, hingegen tritt das Symptom beim starken Entzug erst später in Erscheinung, also bei nachlassender Naloxonkonzentration am Rezeptor. Demnach scheinen hier ähnliche Gesetze zu gelten wie beim WET DOG SHAKING .

Den Beweis dieser These müßten allerdings Folgestudien erbringen, hier kann eine Interpretation der beobachteten Phänomene in Zusammenhang mit der Arbeitshypothese nur spekulativen Charakter haben und sollte deshalb unterbleiben.

4.2.10. EYE TWITCHING

EYE TWITCHING erwies sich als echtes Entzugssymptom, das nach unterschiedlich langem Intervall bei sämtlichen Entzugsgruppen in sehr hoher Präsenz registrierbar war. Da aber bereits nach zehn Minuten über 80% der Entzugstiere das Symptom zeigten, waren beim Untergruppenvergleich keine nennenswerten Differenzen erkennbar.

EYE TWITCHING ist also ein markantes Indikatorsymptom des Opiatentzuges, jedoch ungeeignet zur Einschätzung der Entzugsstärke.

4.2.11. DIARRHEA

Von Bläsig als Symptom bereits des schwächeren Entzuges beschrieben, konnte diese Einschätzung in der vorliegenden Untersuchung bestätigt werden. Es war bei fast allen Entzugstieren zu beobachten und wurde bereits nach zehn Minuten bei der Hälfte der Tiere registriert, hingegen fehlte es in der Leergruppe völlig.

Wegen der insgesamt sehr hohen Gesamtwerte ist DIARRHEA, genau wie EYE TWITCHING, zur Beurteilung der Entzugsquantität ungeeignet.

4.2.12 SALIVATION

Die DOC- und die Diuretikagruppen zeigten dieses eindeutige Entzugssymptom etwa gleich häufig. Während aber die DOC-Gruppe mit diesen Werten signifikant unter dem Ergebnis ihrer Kontrollgruppe lag, waren deutliche Unterschiede innerhalb der Hauptgruppe I nicht zu beobachten. Am beeindruckendsten war das sehr hohe Ergebnis der ADH-Gruppe, wobei ein Zusammenhang mit der vorausgegangenen Wasserbelastung offenkundig scheint. Die ähnlich vorbehandelte Kontrollgruppe III B zeigte gleichfalls das Symptom in hoher Präsenz, signifikante Differenzen zwischen III A und B waren nicht festzustellen.

Da also SALIVATION bei den Gruppen vermeintlich schwächeren Entzuges etwa gleich häufig auftrat wie bei der Gruppe des vermeintlich stärksten Ent-

zuges, muß auch dieses Symptom als ungeeignet zur Überprüfung der Arbeitshypothese betrachtet werden. Dies entspricht auch der Erkenntnis Bläsigs, es handle sich hier - wie schon bei den beiden zuletzt besprochenen Symptomen - um Entzugssymptome bereits des schwächeren Entzuges. Das Ausmaß der SALIVATION scheint mit dem Grad der Hydratation zu korrelieren.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Untersuchung gelang es, ein Vollbild des Morphinentzuges bei Ratten zu erzeugen.

Bezüglich der Frage, ob es sich bei den beobachteten Phänomenen tatsächlich um echte Entzugssymptome handelte und inwieweit sie typische Zeichen des starken oder des schwachen Entzuges darstellen, konnte folgendes ermittelt werden :

- * PENILE ERECTION stellt kein Entzugssymptom dar.
- * EXPLORING ist ein negatives Indikatorsymptom des Entzuges , seine Persistenz über die Zehnminutengrenze hinaus beweist Fehlen von Entzug.
- * Symptome des starken Entzuges sind : JUMPING/FLYING , TEETH CHATTERING, CHEWING.
- * Symptome des schwachen Entzuges sind : WET DOG SHAKING und WRITHING .
- * Symptome, die in hoher Präsenz sowohl im schwachen, als auch im starken Entzug auftreten sind : SCREAM ON TOUCH , EYE TWITCHING , SALIVATION und DIARRHEA .
- * Geringe Ausprägung von PTOSIS in den ersten zwanzig Entzugsminuten spricht für das Vorliegen von **starkem** Entzug .

Prüft man die Arbeitshypothese gemäß den Ausführungen auf S.69/70 anhand der fünf zur Quantifizierung geeigneten Symptome des schwachen und des starken Entzuges (s.o.), so gelangt man zu folgendem Ergebnis :

- * Die diuretikabehandelten Tiere zeigten gegenüber ihrer Kontrollgruppe die Kriterien des schwächeren Entzuges in 8 von 10 möglichen Punkten , dabei einmal signifikant.
- * Die DOC-Gruppe zeigte die Kriterien des stärkeren Entzuges gegenüber ihrer Kontrollgruppe und gegenüber der mit dem Antagonisten Spironolacton behandelten Gruppe in allen neun möglichen Vergleichspunkten ,davon siebenmal (!) signifikant.
- * Die ADH-Gruppe verhielt sich gegenüber ihrer Kontrollgruppe in vier von fünf möglichen Vergleichspunkten im Sinne des stärkeren, einmal jedoch wie bei schwächerem Entzug. Die hierbei registrierten Differenzen waren allerdings so geringfügig, daß man von nahezu identischen Ergebnissen der Gruppen III A und III B sprechen kann.

Die Arbeitshypothese wurde also vollauf bestätigt : Furosemid und Spironolacton führen zu einer Abschwächung, DOC aber zu einer beeindruckenden Verstärkung des Entzugssyndromes morphintoleranter Ratten, während ADH die Entzugsstärke nicht zu beeinflussen vermag.

Da weiterführende laborchemische Diagnostik den Rahmen dieser Arbeit gesprengt hätte, kann eine definitive Aussage über den diesen Phänomenen zugrundeliegenden pharmakodynamischen Wirkungsmechanismus nicht gemacht werden. Sicherlich spielen auch die mannigfaltigen extrarenalen Wirkungen der verwandten Pharmaka eine Rolle, desgleichen muß bei den hohen Dosierungen auch eine eventuell vorhandene toxische Komponente berücksichtigt werden.

Die gegensinnige Beeinflussung der Entzugsstärke durch natriuretische u. natriumretinierende Pharmaka macht jedoch die Bedeutung eines Natrium-effektes in vivo zumindest als eine Erklärung wahrscheinlich, möglicherweise spielen hier Veränderungen der Serum-Natrium-Konzentration eine gewichtige Rolle.

Es sollte deshalb das Ziel der sicher notwendigen Folgestudien sein, die Veränderung der Natriumausscheidung und des Serum-Natriumspiegels durch DOC, Furosemid und Spironolacton quantitativ zu erfassen, wobei die Untersuchungen an morphintoleranten Ratten und unter Verwendung der hier eingesetzten Dosen erfolgen sollte.

6. Literaturverzeichnis

- 1 - Akil H., Mayer D.J., Liebeskind J.C. :
Antagonism of stimulation-produced analgesia by naloxone ,
a narcotic antagonist
(Science 191 : 961 - 961 , 1976)
- 2 - Atweh S.F., Kuhar M.J. :
Autoradiographic localization of opiate receptors in rat
brain. I.: Spinal cord and lower medulla
(Brain Research 124 : 53 - 67 , 1977)
- 3 - Atweh S.F., Kuhar M.J. :
Autoradiographic localization of opiate receptors in rat
brain. II.: The brainstem
(Brain Res. 129 : 1 - 12 , 1977)
- 4 - Atweh S.F., Kuhar M.J. :
Autoradiographic localization of opiate receptors in rat
brain. III.: The telencephalon
(Brain Res. 134 : 393 - 406 , 1977)
- 5 - Bard P., Mountcastle V.B. :
Some forebrain mechanisms involved in the expression of rage
with special reference to suppression of angry behavior
(Res.Publ.Assoc.Res.Nerv.Ment.Dis. 27 : 362 , 1948)
- 6 - Bläsing J., Herz A., Reinhold K., Zieglgänsberger S. :
Development of physical dependence on morphine in respect to
time and dosage and quantification of the precipitated with-
drawal syndrome in rats
(Psychopharmacologia (Berl.) 33 : 19 - 38 , 1973)
- 7 - Bläsing J., Höllt V., Herz A., Paschelke G. :
Comparison of withdrawal precipitating properties of various
morphine antagonists in relation to their stereospecific

binding to rat brain homogenates
(Psychopharm.Berl. 46 : 41 - 51 , 1976)

- 8 - Bonnet K.A. :

Regional alterations in cyclic nucleotide levels with acute
and chronic morphine treatment
(Life Science 16 : 1877 - 1882 , 1975)

- 9 - Bonnet K.A., Gusik S. :

Endorphine or morphine alter brain adenylate cyclase activity
depending on calcium ion levels
(Neurosci.Abstr. 2 : 849 , 1976)

- 10 - Bonnet K.A., Hiller J.M., Simon E.J. :

The effects of chronic opiate treatment and social isolation
on opiate receptors in rodent brain
(In : Opiates and endogenous opioid peptides, Proc.Int.Narc.
Res.Club Meet., Aberdeen, UK , pp. 335 - 343 , Amsterdam :
North Holland , 1976)

- 11 - Borison H.L. :

The nervous system
(In: Narcotic drugs - Pharmacology , ed. Clouet, pp. 342 -
365, New York : Plenum , 1971)

- 12 - Bradbury A.F., Smyth D.G., Snell C.R., Birdsall N.J., Hulme E.C. :

C-fragment of lipotropin has high affinity for brain opiate
receptors (Nature 260 : 793 - 795 , 1976)

- 13 - Brand M., Gullis R., Fischer K., Buchen C., Hamprecht B., Moröder B. :

Enkephalin regulates the levels of cyclic nucleotides in
neuroblastoma x glioma hybrid cells
(Nature 262 : 311 - 323 , 1976)

- 14 - Buckett W.R. :

A new test for morphine-like physical dependence (addiction
liability) in rats
(Psychopharm.Berl. 6 : 410 - 416 , 1964)

- 15 - Chu H., Klemp A., Stille G. :
Effects of furosemide and spironolactone in the behavior of
morphine-tolerant rats
(Psychopharmacology 59 : 309 - 310 , 1978)
- 16 - Cicero T.J., Meyer E.R. :
Morphine pellet implantation in rats : quantitative assessment
of tolerance and dependence
(Journ.Pharm.exp.Therap. 184 : 404 - 408 , 1973)
- 17 - Clay G.A., Brougham L.R. :
Haloperidol binding to an opiate receptor site
(Biochem.Pharmacol. 24 : 1363 - 1367 , 1975)
- 18 - Clendeninn N.Y., Petraitis M., Simon E.J. :
Ontological development of opiate receptors in rodent brain
(Brain Res. 118 : 157 - 160 , 1976)
- 19 - Collier H.O.J., Francis D.L., Schneider C. :
Modification of morphine withdrawal by drugs interacting with
neuronal mechanisms : some contradictions and their interpre-
tations (Nature 237 : 220 - 223 , 1972)
- 20 - Collier H.O.J., Roy A.C. :
Morphine-like drugs inhibit the stimulation by E prostaglan-
dins of cyclic AMP formation in rat brain homogenates
(Nature 248 : 24 - 27 , 1974)
- 21 - Collier H.O.J., Roy A.C. :
Hypothesis : Inhibition of E-prostaglandin-sensitive adenylyl-
cyclase as the mechanism of morphine analgesia
(Prostaglandins 7 : 361 - 376 , 1974)
- 22 - Collier H.O.J., Francis D.L., Henderson G., Schneider S. :
Quasi morphine abstinence syndrome (Nature 249: 471-473,1974)
- 23 - Cox B.M., Goldstein A., Li C.H. :
Opioid activity of a peptide β -lipotropin-(61-91) derived
from β -lipotropin (Proc.Natl.Acad.Sci.USA 73 :1821-23,1976)

- 24 - Coyle J.T., Pert C.B. :
Ontogenetic development of ^3H -naloxone binding in rat brain
(Neuropharmacology 15 : 555 - 560 , 1976)
- 25 - Creese I., Snyder S.H. :
Receptor binding and pharmacological activity of opiates in
the guinea-pig intestine (J.Pharm.Exp.Ther. 194:205-219,1975)
- 26 - Creese I., Feinberg A.P., Snyder S.H. :
Butyrophenone influences on the opiate receptor
(Eur.J.Pharm. 36 : 231 - 235 , 1976)
- 27 - Eidelberg E., Barstow C.A. :
Morphine tolerance and dependence induced by intraventricu -
lar injection (Science 174 : 74-76 , 1976)
- 28 - Eltsova Z.I., Komendantova M.V., Milogradova G.P. :
Action of morphine and amidopyrine in animals pretreated
with a mineralocorticoid hormone and its antagonist
(Farmakol.i toksik. 41/5 : 541 - 544 , 1978)
- 29 - Francis D.L., Schneider C. :
Jumping after naloxon precipitated withdrawal of chronic
morphine in rat (Brit.J.Pharm.41 : 424-425 , 1971)
- 30 - Francis D.L., Roy A.C., Collier H.O.J. :
Morphine abstinence and quasi-abstinence effects after phos-
phodiesterase inhibitors and naloxone
(Life Science 16 : 1901 - 1906 , 1975)
- 31 - Goedecke H.W., v.Hübbernet J. :
Beeinflussung der Opiatanalgesie durch Furosemid und K-can-
renoat (Arch.Pharm.313 / Suppl. R 28 , 1980)
- 32 - Gold M.S., Redmond jr. D.G., Kleber H.D. :
Clonidine effects on opiate addiction(Lancet ii :599-601,'78)

- 33 - Guillemin R., Ling N., Burgus R. :
Endorphines, peptides, d'origine hypothalamique et neuro -
hypophysaire à activité morphinomimétique, Insolement et
structure moléculaire de l'endorphine
(C.R.Acad.Sci. 282 : 783 - 785 , 1976)
- 34 - Halbach H., Eddy N.B. :
Tests for addiction(chronic intoxication)of morphine type
(Bull.World Health Organ. 28 : 139 - 173 , 1963)
- 35 - Herz A., Bläsing J., Papeschi R. :
Role of catecholaminergic mechanisms in the expression of
the morphine abstinence syndrome in rats
(Psychopharm.Berl. 30 : 121 - 143 , 1974)
- 36 - Herz A. :
Biochemische u.pharmakologische Aspekt der Drogensucht
(Spektrum der Wissenschaft : 79 - 89 , April 1980)
- 37 - Hiller J.M., Pearson J., Simon E.J. :
Distribution of stereospecific binding of the potent narco-
tic analgesic etorphine in human brain : predominance of the
limbic system (Res.Com.Chem.Path.Pharm.6:1052-1062,1973)
- 38 - Hiller J.M., Simon E.J. :
Studies on opiate receptors in animal and human brain
(In : Tissue responses to addictive drugs, ed. Ford/Clouet,
pp. 335 - 353 , N.Y. : Spectrum , 1976)
- 39 - Hitzemann R.J. and B.A., Loh H.H. :
Binding of ³H-naloxone in the mouse brain : effect of ions
and tolerance development (Life Sci.14:2393-2404, 1974)
- 40 - Ho I.K., Loh H.H., Way E.L. :
Cyclic AMP antagonism of morphine analgesia
(J.Pharm.Exp.Ther. 185 : 336 - 346 , 1973)
- 41 - Ho I.K., Loh H.H., Way E.L. :
Effects of cyclic AMP on morphine tolerance and dependence

(J.Pharm-Exp.Ther. 185 : 347 - 357 , 1973)

- 42 - Hoffmeister F., Schlichting U. :

Einfluß von Sympathikomimetika und -lytika, Cholinomimetika und Acetylcholinergika auf das Abstinenzsyndrom von morphin-abhängigen Ratten (In : "Schmerz ..." , Hrsg. Janzen u.a. , S. 290 - 294 , Thieme Verlag Stuttg. , 1972)

- 43 - Hughes J. :

Isolation of an endogenous compound from brain with properties similar to morphine (Brain Res.88:295-308, 1975)

- 44 - Hughes J. :

Search for the endogenous ligand of the opiate receptor (Neurosci.Res.Progr.Bull. 13 : 55 - 58 , 1975)

- 45 - Hughes J., Smith T.W., Kosterlitz H.W., Fothergill L.A., Morgan B.A.:

Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity (Nature 258 : 577 - 579 , 1975)

- 46 - Huidobro F., Maggiolo C. :

Some features of the abstinence syndrome to morphine in mice (Acta Physiol.Lat.Americ. 11 : 201 - 209 , 1961)

- 47 - Huidobro F., Huidobro-Toro J.P. :

Antidiuretic effect of morphine and vasopressine in morphine-tolerant and non-tolerant rats , different effects on urine composition (J.Pharm. 59 : 55 - 64 , 1979)

- 48 - Iwatsubo K., Clouet D.H. :

Dopamine-sensitive adenylate cyclase of the caudate nucleus of rats treated with morphine or haloperidol (Biochem.Pharm. 24 : 1499 - 1503 , 1975)

- 49 - Jaffe J.H. :

Narcotic analgesics (In : The pharmacological basis of therapeutics, ed. Goodman/Gilman, 237-275, N.Y.:McMillan, 1970)

- 50 - Jaffe J.H. :
Drug addiction and drug abuse (In : The pharmacol. basis of
therap., ed. Goodman/Gilman, 276-313, N.Y.:McMillan, 4th ed., 1970)
- 51 - Jurna I. :
Analgetika vom Typ des Morphins (In : Pharmakologie und To-
xikologie, Hrsg. Forth u.a., 414-425, B.I.W. Verl. Mannh., 1975)
- 52 - Kerr F.W.L., Pozuelo J. :
Suppression of physical dependence and induction of hyper -
sensitivity to morphine by stereotaxic hypothalamic lesions
in rats (Proc. Mayo Clin. 46 : 653 - 665 , 1971)
- 53 - Keup W. :
Clonidin - seine Möglichkeiten in der Pharmakotherapie der
Heroinabhängigkeit (Dt. Ärztebl. 80/3 : 25 - 32 , 1983)
- 54 - Klee W.A., Streaty R.A. :
Narcotic receptor sites in morphine tolerant rats
(Nature 248 : 61 - 63 , 1974)
- 55 - Klee W.A., Nirenberg M. :
A neuroblastoma x glioma hybrid cell line with morphine re-
ceptors (Proc. Ntl. Acad. Sci. USA 71 : 3474-3477 , 1974)
- 56 - Klee W.A., Nirenberg M. :
Mode of action of endogenous opiate peptides
(Nature 263 : 609 - 612 , 1976)
- 57 - Koga Y. :
Induction of physical dependence of rats by short interval
medication (Psychopharm. 50 : 153 - 157 , 1976)
- 58 - Krivoy W.A., Zimmermann E., Lande S. :
Facilitation of development of resistance to morphine anal-
gesia by desglycinamide-8-lysine-vasopressin on suppression
of memory by puromycin
(Proc. Ntl. Acad. Sci. USA 69 : 558 - 560 , 1972)

- 59 - Kuhar M.J., Pert C.B., Snyder S.H. :
Regional distribution of opiate receptor binding in monkey and human brain (Nature 245 : 447 - 451 , 1973)
- 60 - Laschka E., Herz A., Bläsing J. :
Sites of action of morphine involved in the development of physical dependence in rats - part 1 : Comparison of precipitated withdrawal after i.p. and intraventricular injection of morphine antagonists
(Psychopharm.Berl. 46 : 133 - 139 , 1976)
- 61 - Laschka E., Teschemacher H.J., Mehraein P., Herz A. :
Sites of action.... - part 2 : Morphine withdrawal precipitated by application of morphine antagonists into restricted parts of the ventricular system and by microinjection into various brain areas (Psychopharm.Berl.46 : 141-147, 1976)
- 62 - Laschka E., Herz A., Bläsing J. :
Activity of the nigrostriatal dopaminergic system during precipitated morphine withdrawal investigated in rats with acute inactivation of the striatum
(Naun.Schmiedb.Arch.Pharm. 296 : 15 - 23 , 1976)
- 63 - Li C.H. :
Lipotropin : a new active peptide from pituitary glands
(Nature 201 : 924 , 1964)
- 64 - Liebeskind J.C., Mayer D.J., Akil H. :
Central mechanisms of pain inhibition : studies of analgesia from focal brain stimulation (Adv.Neur.4 : 261-268, 1974)
- 65 - Ling N., Burgus R., Guillemin R. :
Isolation, primary structure and synthesis of alpha- and gamma-endorphine, two peptides of hypothalamic-hypophyseal origin with morphinomimetic activities
(Proc.Ntl.Acad.Sci.USA 73 : 3942 - 3946 , 1976)
- 66 - Loh H.H., Cho T.M., Wu Y.C., Way E.L. :
Stereospecific binding of narcotics to brain cerebroside

(Life Science 14 : 2231 - 2245 , 1974)

- 67 - Loh H.H., Cho T.M., Wu Y.C., Harris R.A., Way E.L. :

Opiate binding to cerebroside sulfate : a model system for
opiate-receptor interaction (Life Sci.16:1811-1817,1975)

- 68 - Lorenzetti O.J., Sancilio L.F. :

Morphine dependent rats as a model for evaluating potential
addiction liability of analgesic compounds
(Arch.Int.Pharmacodyn. 183 : 391 - 402 , 1970)

- 69 - Mark V.H., Sweet W.H. :

The role of limbic brain dysfunction in aggression (Res.
Publ.Assoc.Res.Nerv.Ment.Dis. 52 : 286 - 200 , 1974)

- 70 - Martin W.R., Eades C.G. :

Pharmacological studies of spinal cord adrenergic and cho -
linergic mechanisms and their relation to physical depen -
dence to morphine (Psychopharm.Berl.11 : 195-223, 1967)

- 71 - Maruyama Y., Takemori E.A. :

The role of dopamine and norepinephrine in the naloxone in -
duced abstinence of morphine dependent mice
(J.Pharm.Exp.Ther. 185 : 602 - 608 , 1973)

- 72 - Mayer D.J., Liebeskind J.C. :

Pain reduction by focal electric stimulation of the brain :
an anatomical and behavioral analysis
(Brain Res. 68 : 73 - 93 , 1974)

- 73 - Mehta C.S., Johnson W. :

Elevation of brain cyclic AMP during naloxone precipitated
withdrawal in morphine dependent rats (Fed.Proc.33:493,1974)

- 74 - Minneman K.P. :

Morphine selectively blocks dopamine-stimulated cyclic AMP -
fractions in rat neostriatal slices
(Brit.J.Pharm. 59 : 480 - 481 , 1977)

- 75 - Mulé S.J., Casella G., Clouet D.H. :
Localization of narcotic analgesics in synaptic membranes
of rat brain (Res.Com.Chem.Path.Pharm. 7: 55-77 , 1974)
- 76 - Pasternak G.W., Snyder S.H. :
Opiate receptor binding : effects of enzymatic treatment
(Mol.Pharmacol. 10 : 183 - 193 , 1973)
- 77 - Pasternak G.W., Goodman R., Snyder S.H. :
An endogenous morphine-like factor in mammalian brain
(Life Science 16 : 1765 - 1769 , 1975)
- 78 - Pert C.B., Snyder S.H. :
Opiate receptor - demonstration in nervous tissue
(Science 179 : 1011 - 1014 , 1973)
- 79 - Pert C.B., Aposhian D., Snyder S.H. :
Phylogenetic distribution of opiate receptor binding
(Brain Res. 75 : 356 - 361 , 1974)
- 80 - Pert C.B., Snowman A.M., Snyder S.H. :
Localization of of opiate receptor binding in synaptic mem-
branes of rat brain (Brain Res. 70 : 184 - 188 , 1974)
- 81 - Pert C.B., Snyder S.H. :
Opiate receptor binding of agonists and antagonists effec-
ted differentially by sodium (Mol.Pharm.10 : 868-879, 1974)
- 82 - Pert C.B., Snyder S.H. :
Identification of opiate receptor binding in intact animals
(Life Science 16 : 1623 - 1634 , 1975)
- 83 - Pert C.B., Kuhar M.J., Snyder S.H. :
Autoradiographic localization of the opiate receptor in
rat brain (Life Science 16 : 1849 - 1854 , 1975)
- 84 - Plaschke M. :
Der Einfluß intraventriculärer NaCl-Injektion auf die Mor-
phinanalgesie der Ratte (unveröff.Werksarbeit am Arznei -

mittelinstitut des Bundesgesundheitsamtes zu Berl., 1980)

- 85 - Saelens J.K., Granat F.R., Sawyer W.K. :

The mouse jumping test - a simple screening method to estimate the physical dependence capacity of analgesics
(Arch.Int.Pharmacodyn. 190 : 213 - 218 , 1971)

- 86 - Schöbel K. :

Blutdruck und Herzfrequenz bei chronischer Verabreichung von Morphin und die Empfindlichkeit gegen pressorische Gaben von Noradrenalin bei der wachen Ratte
(Inauguraldissertation an der FU Berlin , 1982)

- 87 - Schwartz J.-C. :

Opiate receptors on catecholaminergic neurons in brain
(Trends in Neurosci. 2(6) : 137 - 139 , 1979)

- 88 - Sharma S.K., Nirenberg M., Klee W.A. :

Morphine receptors as regulators of adenylate cyclase activity
(Proc.Natl.Acad.Sci.USA 72 : 590 - 594 , 1975)

- 89 - Sharma S.K., Klee W.A., Nirenberg M. :

Dual regulation of adenylate cyclase accounts for narcotic dependence and tolerance
(Proc.Natl.Acad.Sci.USA 72 : 3092 - 3096 , 1975)

- 90 - Shen J.W., Way E.L. :

Antagonist displacement of brain morphine during precipitated abstinence (Life Science 16 : 1829 - 1830 , 1975)

- 91 - Simantov R., Kuhar M.J., Pasternak G.W., Snyder S.H. :

The distribution of a morphine-like factor enkephalin in monkey brain (Brain Res. 106 : 189 - 197 , 1976)

- 92 - Simon E.J., v.Praag D. :

Studies on the intracellular distribution and tissue binding of dihydromorphine in the rat
(Proc.Soc.Exp.Biol.Med. 122 : 6 - 11 , 1966)

- 93 - Simon E.J., Hiller J.M., Edelman I. :
Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic
etorphine to the rat brain homogenate
(Proc.Ntl.Acad.Sci.USA 70 : 1947 - 1949 , 1973)
- 94 - Simon E.J., Hiller J.M., Edelman I. :
Further properties of stereospecific opiate binding sites
in rat brain on the nature of the sodium effect
(J.Pharm.Exp.Ther. 192 : 531 - 537 , 1975)
- 95 - Simon E.J., Groth J. :
Kinetics of opiate receptor inactivation by sulfhydryl re-
agents - evidence for conformational change in presence of
sodium ions (Proc.Ntl.Acad.Sci.USA 72 : 2404-2407, 1975)
- 96 - Simon E.J., Hiller J.M., Edelman I. :
Solubilization of a stereospecific opiate-macromolecular
complex from rat brain (Science 190 : 389 - 390 , 1975)
- 97 - Simon E.J. :
The opiate receptors (In : Receptors in pharmacology ,
ed.Smithies/Bradley, 257-293 , N.Y.: Dekker , 1977)
- 98 - Stahl K.D., v.Bever W., Janssen P., Simon E.J. :
Receptor affinity and pharmacological potency of a series
of narcotic analgesics,antidiarrheal and neuroleptic drugs
(Eur.J.Pharm. 46 : 199 - 205 , 1977)
- 99 - Stille G., Sayers A. :
Effect of a striatal spreading depression on the pharmaco-
genic catatonia (Int.J.Neuropharm. 8 : 181-189 , 1969)
- 100 - Stinter C.A., Gaffney C.E., Flataker L. :
The effect of N-allylmorphine upon the antidiuretic action
of morphine (J.Pharm.Exp.Ther. 111 : 360 , 1954)
- 101 - Stürzebecher S., Kabir A. (1979) :
Wasser- und Elektrolythaushalt der chronisch morphinbehan-
delten Ratte (Werksarbeit im Arzneimittelinstit.d.BGA/Berlin)

- 102 - Teiger D.G. :

Induction of physical dependence on morphine, codeine and meperidine in the rat by continuous infusion
(J.Pharm.Exp.Ther. 190 : 408 - 415 , 1974)

- 103 - Terenius L. :

Stereospecific interaction between narcotic analgesics and a synaptic plasma fraction of rat cerebral cortex
(Acta PharmTox. 32 : 317 - 320 , 1973)

- 104 - Terenius L. :

Characteristics of the receptor for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fraction from rat brain
(Acta Pharm.Tox. 33 : 377 - 384 , 1973)

- 105 - Terenius L., Wahlström A. :

Inhibitors of narcotic receptor binding in brain extracts and cerebrospinal fluid (Acta Pharm.Tox. 35 : 55 , 1974)

- 106 - Terenius L., Wahlström A. :

Search for an endogenous ligand for the opiate receptor
(Acta Physiol.Scand. 94 : 74 - 81 , 1975)

- 107 - Traber J., Fischer K., Latzin S., Hamprecht B. :

Morphine antagonizes the action of prostaglandin in neuroblastoma cells but not of prostaglandin and noradrenaline in glioma and glioma x fibroblast hybrid cells
(FEBS Lett. 49 : 260 - 263 , 1974)

- 108 - Traber J., Gullis R., Hamprecht B. :

Influence of opiate on the levels of adenosine-3'-5'-cyclic monophosphate in neuroblastoma x glioma hybrid cells
(Life Science 16 : 1863 - 1868 , 1975)

- 109 - Tseng L.F., Loh H.H., Ho I.K., Way E.L. :

The role of brain catecholamines in naloxone induced withdrawal in morphine dependent rats
(Proc.West.Pharm.Soc. 17 : 178 - 183 , 1974)

110 - Watanabe H. :

The development of tolerance to and physical dependence on morphine following intraventricular injection in the rat (Jap.J.Pharm. 21 : 383 - 391 , 1971)

111 - Way E.L., Loh H.H., Shen F.H. :

Simultaneous quantitative assessment of morphine tolerance and physical dependence (J.Pharm.Exp.Ther. 167 : 1-8, 1969)

112 - Way E.L. :

Brain neurohormones in morphine tolerance and dependence (In : Pharmacology and the future of man , Proc. 5th Int. Congr.of Pharmac.,San Francisco,125-135,Basel:Karger,1975)

113 - Way E.L. :

Interaction of opiates and neurotransmitters (In : Opiate receptor mechanisms , ed.Snyder/Matthysse, Neurosci.Res.Prog.Bull. 13 : 112 - 118 , 1975)

114 - Wei E., Horace H.L., Way E.L. :

Quantitative aspects of precipitated abstinence in morphine dependent rats (J.Pharm.Exp.Ther. 184:398-403,1973)

115 - deWied D., Gispen W.H. :

Impaired development of tolerance to morphine analgesia in rats with hereditary diabetes insipidus (Psychopharm.Berl. 46 : 27 - 29 , 1976)

7. Anhang

7.1. Einzelwertetabellen

Die Tierbezeichnung beinhaltet Käfignummer(gr.Buchstabe)und Randomisierungsnummer. Angegeben sind die Werte der einzelnen Beobachtungsdrittel (1,2,3) und der Gesamtwert bezüglich eines jeden Symptomes.

EXPLORING

(Einzelwerte)

Gruppe : Tier:		Beob.periode			ges.:
		1:	2:	3:	
I C Spirotronlactogr.	A 4	8	-	-	8
	A 5	11	1	-	12
	D 1	22	1	-	23
	D 5	3	-	1	4
	I 1	11	-	-	11
	I 2	11	-	-	11
	I 5	16	-	-	16
	J 2	20	1	3	24
	J 3	17	-	-	17
	N 4	12	1	-	13
I D Furosemidgruppe	Q 3	13	-	-	13
	U 1	10	-	-	10
	A 3	19	2	-	21
	B 4	11	3	-	14
	E 1	12	-	-	12
	E 3	11	1	-	12
	E 4	7	1	-	8
	J 4	9	4	-	13
	M 3	14	-	-	14
	N 1	18	-	-	18
II A DOC-Gruppe	N 2	8	1	-	9
	Q 4	10	1	-	11
	R 2	16	-	-	16
	R 5	12	1	-	13
	U 4	6	2	-	8
	L 1	14	-	-	14
	L 3	14	-	-	14
	L 5	11	1	-	12
	P 1	11	-	-	11
	P 3	23	1	-	24
III A ADH-Gruppe	P 4	13	2	-	15
	T 1	17	2	2	21
	T 2	14	5	1	20
	T 5	14	2	-	16
	V 1	15	-	-	15
	V 2	22	-	-	22
	V 4	20	-	2	22
	F 1	10	-	-	10
	F 2	8	-	-	8
	F 5	11	-	-	11
I A Leerggruppe	H 5	6	-	-	6
	H 4	15	-	-	15
	K 2	8	-	-	8
	K 5	16	-	-	16
	O 2	16	4	-	20
	O 4	19	1	-	20
	S 1	12	-	-	12
	S 5	13	-	-	13
	W 2	13	-	-	13
	W 3	27	1	-	28
I B Kontrollgruppe	A 1	22	14	8	44
	B 3	33	32	21	86
	D 2	9	2	7	18
	E 2	14	10	4	28
	J 5	7	4	6	17
	M 1	12	4	11	27
	M 4	8	4	3	15
	N 3	17	17	10	44
	Q 2	17	2	5	24
	Q 5	45	33	22	100
II B Kontrollgruppe	R 1	43	34	33	110
	U 3	10	11	9	30
	A 2	19	-	-	19
	B 5	20	2	-	22
	D 3	4	-	-	4
	E 5	8	-	-	8
	I 3	18	-	-	18
	J 1	15	-	-	15
	M 5	10	4	1	15
	N 5	17	-	-	17
III B Kontrollgruppe	Q 1	13	2	-	15
	R 4	11	1	-	12
	U 2	9	-	-	9
	U 5	8	1	-	9
	L 2	8	-	-	8
	L 4	14	-	-	14
	C 2	12	-	-	12
	C 3	7	-	-	7
	C 4	7	-	-	7
	G 2	9	-	-	9
III A Kontrollgruppe	G 5	13	-	-	13
	P 2	17	-	1	18
	P 5	18	-	-	18
	T 3	12	-	-	12
	T 4	9	1	-	10
	V 3	17	5	1	23
	F 3	4	-	-	4
	F 4	6	-	-	6
	H 1	7	-	-	7
	H 3	10	-	2	12
III B Kontrollgruppe	K 1	13	-	-	13
	K 3	20	6	-	26
	O 1	13	-	-	13
	O 5	12	-	-	12
	S 2	21	-	-	21
	S 4	12	-	-	12
	W 1	12	-	-	12
	W 4	10	1	-	11
	W 5	20	-	-	20

JUMPING/FLYING*

(Einzelwerte)

Gruppe : Tier:		Beob.periode			ges.:
		1:	2:	3:	
I C	A 4	-	-	-	-
	A 5	-	-	-	-
	D 1	1	-	-	1
	D 5	2	-	-	2
	I 1	1	-	-	1
	* I 2	4	-	-	4
	I 5	1	-	-	1
	J 2	-	-	-	-
	J 3	-	-	-	-
	N 4	1	-	-	1
	Q 3	-	-	-	-
	U 1	2	-	-	2
I D	A 3	2	1	-	3
	B 4	2	-	-	2
	E 1	2	-	-	2
	E 3	-	-	-	-
	E 4	-	-	-	-
	J 4	1	-	-	1
	M 3	-	-	-	-
	N 1	-	-	-	-
	N 2	-	-	-	-
	* Q 4	3	-	-	3
	R 2	-	-	-	-
	R 5	1	-	-	1
	U 4	1	-	-	1
II A	L 1	2	-	-	2
	L 3	-	-	-	-
	L 5	2	-	-	2
	P 1	2	-	-	2
	* P 3	3	-	-	3
	* P 4	10	1	-	11
	T 1	-	-	-	-
	T 2	-	2	-	2
	T 5	1	-	-	1
	V 1	-	-	-	-
	V 2	3	-	-	3
	V 4	1	-	-	1
III A	F 1	-	-	-	-
	F 2	1	-	-	1
	F 5	-	-	-	-
	H 5	-	-	-	-
	H 4	-	-	-	-
	K 2	2	-	-	2
	K 5	-	-	-	-
	* O 2	5	2	-	7
	O 4	1	-	-	1
	S 1	-	-	-	-
	S 5	1	-	-	1
	* W 2	4	1	-	5
	W 3	1	-	-	1

Gruppe : Tier:		Beob.periode			ges.:
		1:	2:	3:	
I A	A 1	-	-	-	-
	B 3	-	-	-	-
	D 2	-	-	-	-
	E 2	-	-	-	-
	J 5	-	-	-	-
	M 1	-	-	-	-
	M 4	-	-	-	-
	N 3	-	-	-	-
	Q 2	-	-	-	-
	Q 5	-	-	-	-
	R 1	-	-	-	-
	U 3	-	-	-	-
I B	A 2	-	-	-	-
	B 5	1	-	-	1
	D 3	3	-	-	3
	E 5	1	-	-	1
	I 3	1	-	-	1
	* J 1	2	-	-	2
	M 5	1	-	-	1
	* N 5	6	1	-	7
	Q 1	-	-	-	-
	R 4	2	-	-	2
	U 2	-	-	-	-
	U 5	2	-	-	2
II B	L 2	1	-	-	1
	L 4	-	-	-	-
	C 2	1	-	-	1
	C 3	1	-	-	1
	C 4	-	-	-	-
	G 2	-	-	-	-
	G 5	-	-	-	-
	P 2	-	-	-	-
	P 5	-	-	-	-
	T 3	-	-	-	-
	T 4	1	-	-	1
	V 3	-	-	-	-
III B	F 3	-	-	-	-
	F 4	-	-	-	-
	H 1	-	-	-	-
	H 3	-	-	-	-
	K 1	-	-	-	-
	K 3	-	-	-	-
	O 1	-	-	-	-
	O 5	1	-	-	1
	S 2	2	-	-	2
	S 4	1	-	-	1
	* W 1	2	-	-	2
	W 4	-	-	-	-
	* W 5	8	-	-	8

TEETH CHATTERING

(Einzelergebnisse)

		Beob.periode			
Gruppe	Tier:	1:	2:	3:	ges.:
I C	A 4	7	-	-	7
	A 5	3	-	-	3
	D 1	11	-	-	11
	D 5	5	-	-	5
	I 1	11	-	-	11
	I 2	11	-	-	11
	I 5	4	8	-	12
	J 2	7	-	5	12
	J 3	9	6	-	15
	N 4	10	-	-	10
	Q 3	1	-	7	8
I D	U 1	12	-	-	12
	A 3	11	-	-	11
	B 4	9	-	-	9
	E 1	11	-	-	11
	E 3	8	5	6	19
	E 4	11	-	3	14
	J 4	3	-	-	3
	M 3	3	-	-	3
	N 1	12	-	-	12
	N 2	7	-	-	7
	Q 4	20	-	-	20
II A	R 2	13	3	-	16
	R 5	6	-	-	6
	U 4	9	-	-	9
	L 1	9	-	4	13
	L 3	11	-	-	11
	L 5	4	-	-	4
	P 1	8	2	-	10
	P 3	15	9	-	24
	P 4	5	-	-	5
	T 1	19	13	5	37
	T 2	12	-	-	12
III A	T 5	8	3	-	11
	V 1	10	-	-	10
	V 2	8	-	6	14
	V 4	2	2	6	10
	F 1	9	2	-	11
	F 2	6	-	-	6
	F 5	11	11	-	22
	H 5	11	4	4	19
	H 4	11	11	-	22
	K 2	-	-	-	-
	K 5	15	12	1	28
III B	O 2	11	-	-	11
	O 4	8	-	-	8
	S 1	5	-	-	5
	S 5	3	-	-	3
	W 2	8	-	-	8
	W 3	12	-	6	18
	F 3	6	-	-	6
	F 4	4	-	-	4
	H 1	7	-	-	7
	H 3	11	-	4	15
	K 1	13	-	-	13
I A	K 3	11	5	11	27
	O 1	6	-	-	6
	O 5	18	5	3	26
	S 2	10	-	-	10
	S 4	5	-	-	5
	W 1	5	-	-	5
	W 4	14	-	-	14
	W 5	12	-	-	12
	A 1	1	-	-	1
	B 3	-	-	-	-
	D 2	-	-	-	-
I B	E 2	-	-	-	-
	J 5	-	3	4	7
	M 1	11	1	1	13
	M 4	2	-	6	8
	N 3	7	2	1	10
	Q 2	4	-	-	4
	Q 5	3	4	1	8
	R 1	10	4	3	17
	U 3	1	7	4	12
	A 2	11	3	-	14
	B 5	5	1	-	6
II B	D 3	3	-	-	3
	E 5	9	10	-	19
	I 3	11	-	-	11
	J 1	7	-	-	7
	M 5	5	-	-	5
	N 5	9	-	-	9
	Q 1	7	-	-	7
	R 4	5	-	-	5
	U 2	3	-	-	3
	U 5	5	-	-	5
	L 2	4	-	-	4
III B	L 4	9	-	-	9
	C 2	11	-	-	11
	C 3	9	-	-	9
	C 4	11	-	-	11
	G 2	4	-	-	4
	G 5	11	-	2	13
	P 2	16	-	-	16
	P 5	12	-	9	21
	T 3	-	-	-	-
	T 4	3	-	-	3
	V 3	3	-	-	3

WET DOG SHAKING

(Einzelergebnisse)

Gruppe	Tier:	Beob.periode			ges.:
		1:	2:	3:	
I C	A 4	1	-	-	-
	A 5	-	-	-	-
	D 1	2	4	8	14
	D 5	-	-	2	2
	I 1	-	-	2	2
	I 2	-	-	-	-
	I 5	-	3	1	4
	J 2	-	-	2	2
	J 3	-	-	3	3
	N 4	-	-	-	-
	Q 3	-	-	1	1
	U 1	-	-	-	-

I D	A 3	-	-	6	6
	B 4	-	-	-	-
	E 1	-	1	1	2
	E 3	-	2	1	3
	E 4	1	3	2	6
	J 4	-	-	-	-
	M 3	-	-	-	-
	N 1	-	1	2	3
	N 2	-	-	-	-
	Q 4	1	-	-	1
	R 2	-	1	2	3
	R 5	-	-	1	1
	U 4	-	-	-	-

II A	L 1	-	3	4	7
	L 3	2	-	-	2
	L 5	-	-	-	-
	P 1	-	2	-	2
	P 3	-	3	4	7
	P 4	-	-	-	-
	T 1	-	1	5	6
	T 2	1	1	-	2
	T 5	-	-	-	-
	V 1	-	-	-	-
	V 2	-	-	-	-
	V 4	-	-	-	-

III A	F 1	-	1	1	2
	F 2	-	-	1	1
	F 5	-	3	2	5
	H 5	-	4	-	4
	H 4	-	3	2	5
	K 2	-	-	-	-
	K 5	-	3	1	4
	O 2	-	-	-	-
	O 4	-	-	1	1
	S 1	-	-	-	-
	S 5	-	-	-	-
	W 2	-	-	-	-
	W 3	-	-	-	-

Gruppe	Tier:	Beob.periode			ges.:
		1:	2:	3:	
I A	A 1	-	-	-	-
	B 3	-	-	-	-
	D 2	-	-	-	-
	E 2	-	-	-	-
	J 5	-	-	-	-
	M 1	-	-	-	-
	M 4	-	-	-	-
	N 3	-	-	-	-
	Q 2	-	-	-	-
	Q 5	-	-	-	-
	R 1	-	-	-	-
	U 3	-	-	-	-

I B	A 2	1	2	2	5
	B 5	-	-	2	2
	D 3	-	-	-	-
	E 5	-	2	2	4
	I 3	-	2	4	6
	J 1	-	-	-	-
	M 5	-	-	1	1
	N 5	-	-	1	1
	Q 1	-	-	-	-
	R 4	-	-	-	-
	U 2	-	-	-	-
	U 5	-	-	-	-

II B	L 2	1	-	-	1
	L 4	-	-	-	-
	C 2	-	4	-	4
	C 3	-	-	2	2
	C 4	1	-	5	6
	G 2	-	-	-	-
	G 5	-	1	-	1
	P 2	-	4	4	8
	P 5	-	1	1	2
	T 3	1	-	1	2
	T 4	-	-	2	2
	V 3	-	1	-	1

III B	F 3	-	-	3	3
	F 4	-	-	2	2
	H 1	-	-	-	-
	H 3	-	2	4	6
	K 1	-	-	2	2
	K 3	1	1	5	7
	O 1	-	-	-	-
	O 5	-	2	-	2
	S 2	-	-	4	4
	S 4	-	-	-	-
	W 1	-	-	3	3
	W 4	-	-	-	-
	W 5	-	-	2	2

WRITHING

(Einzelergebnisse)

Gruppe	Tier:	Beob.periode			ges.:
		1:	2:	3:	
I C	A 4	21	19	5	45
	A 5	-	-	-	-
	D 1	1	13	1	15
	D 5	10	5	-	15
	I 1	2	1	1	4
	I 2	1	-	-	1
	I 5	11	2	-	13
	J 2	6	1	-	7
	J 3	11	1	-	12
	N 4	-	-	-	-
	Q 3	13	5	-	18
	U 1	2	-	-	2

I D	A 3	18	7	8	33
	B 4	17	7	3	27
	E 1	16	2	-	18
	E 3	10	-	-	10
	E 4	-	7	1	8
	J 4	4	-	-	4
	M 3	7	-	-	7
	N 1	1	-	-	1
	N 2	5	-	1	6
	Q 4	-	-	-	-
	R 2	4	1	-	5
	R 5	8	-	-	8
	U 4	6	-	1	7

II A	L 1	7	1	-	8
	L 3	2	1	-	3
	L 5	1	-	-	1
	P 1	-	-	-	-
	P 3	2	-	-	2
	P 4	-	-	-	-
	T 1	9	-	-	9
	T 2	5	-	-	5
	T 5	-	-	-	-
	V 1	4	-	-	4
	V 2	18	-	-	18
	V 4	-	-	-	-

III A	F 1	9	8	2	19
	F 2	13	6	-	19
	F 5	11	-	-	11
	H 5	1	1	-	2
	H 4	4	3	-	7
	K 2	4	2	-	6
	K 5	6	-	-	6
	O 2	1	1	1	3
	O 4	10	2	1	13
	S 1	6	-	-	6
	S 5	22	7	-	29
	W 2	11	4	1	16
	W 3	5	-	-	5

Gruppe	Tier:	Beob.periode			ges.:
		1:	2:	3:	
I A	A 1	-	-	-	-
	B 3	-	-	-	-
	D 2	-	-	-	-
	E 2	-	-	-	-
	J 5	-	-	-	-
	M 1	-	-	-	-
	M 4	-	-	-	-
	N 3	-	-	-	-
	Q 2	-	-	-	-
	Q 5	-	-	-	-
	R 1	-	-	-	-
	U 3	-	-	-	-

I B	A 2	1	1	-	2
	B 5	11	-	-	11
	D 3	12	2	-	14
	E 5	3	-	-	3
	I 3	5	3	-	8
	J 1	10	1	-	11
	M 5	-	-	-	-
	N 5	17	2	-	19
	Q 1	5	-	-	5
	R 4	-	-	-	-
	U 2	5	-	-	5
	U 5	10	5	1	16

II B	L 2	10	3	-	13
	L 4	8	2	-	10
	C 2	6	-	-	6
	C 3	10	9	1	20
	C 4	9	2	-	11
	G 2	8	2	-	10
	G 5	6	-	-	6
	P 2	12	1	-	13
	P 5	8	1	-	9
	T 3	16	9	1	26
	T 4	9	-	-	9
	V 3	3	2	-	5

III B	F 3	6	5	5	16
	F 4	15	3	-	18
	H 1	2	-	-	2
	H 3	-	-	-	-
	K 1	5	2	-	7
	K 3	7	4	-	11
	O 1	1	-	-	1
	O 5	3	-	-	3
	S 2	17	5	-	22
	S 4	10	9	1	20
	W 1	13	5	-	18
	W 4	7	3	1	11
	W 5	7	3	1	11

PENILE ERECTION

(Einzelergebnisse)

Gruppe	Tier:	Beob.periode			ges.:
		1:	2:	3:	
I C	A 4	-	-	-	-
	A 5	-	-	-	-
	D 1	-	-	-	-
	D 5	-	-	1	1
	I 1	-	-	-	-
	I 2	-	-	-	-
	I 5	-	-	-	-
	J 2	1	-	-	1
	J 3	-	-	1	1
	N 4	-	-	-	-
I D	Q 3	-	-	-	-
	U 1	-	-	-	-
	A 3	-	-	-	-
	B 4	-	-	-	-
	E 1	-	-	-	-
	E 3	-	-	1	1
	E 4	1	-	-	1
	J 4	-	-	-	-
	M 3	-	-	1	1
	N 1	-	-	-	-
II A	N 2	-	-	-	-
	Q 4	-	-	-	-
	R 2	-	-	-	-
	R 5	-	-	-	-
	U 4	-	-	-	-
	L 1	1	1	-	2
	L 3	-	-	-	-
	L 5	-	-	-	-
	P 1	-	-	-	-
	P 3	-	-	1	1
III A	P 4	-	-	-	-
	T 1	-	-	-	-
	T 2	-	-	-	-
	T 5	1	-	-	1
	V 1	1	-	-	1
	V 2	1	-	-	1
	V 4	-	-	-	-
	F 1	-	-	-	-
	F 2	-	-	-	-
	F 5	1	1	-	2
III B	H 5	1	1	1	3
	H 4	-	-	-	-
	K 2	-	-	-	-
	K 5	-	1	-	1
	O 2	-	-	-	-
	O 4	1	-	-	1
	S 1	-	-	-	-
	S 5	-	-	-	-
	W 2	-	-	-	-
	W 3	-	-	-	-

Gruppe	Tier:	Beob.periode			ges.:
		1:	2:	3:	
I A	A 1	-	-	-	-
	B 3	-	-	-	-
	D 2	-	-	-	-
	E 2	-	-	-	-
	J 5	1	1	-	2
	M 1	-	-	-	-
	M 4	-	-	-	-
	N 3	-	-	-	-
	Q 2	-	-	-	-
	Q 5	-	-	-	-
I B	R 1	-	-	-	-
	U 3	-	-	-	-
	A 2	1	-	1	2
	B 5	-	1	-	1
	D 3	-	-	-	-
	E 5	-	1	1	2
	I 3	-	-	-	-
	J 1	-	-	-	-
	M 5	-	-	-	-
	N 5	-	-	-	-
II B	Q 1	-	-	-	-
	R 4	-	-	-	-
	U 2	-	-	-	-
	U 5	-	-	-	-
	L 2	-	-	-	-
	L 4	-	-	-	-
	C 2	-	1	1	2
	C 3	-	-	-	-
	C 4	-	-	-	-
	G 2	-	-	-	-
III B	G 5	1	1	1	3
	P 2	-	-	-	-
	P 5	-	-	-	-
	T 3	-	-	-	-
	T 4	-	-	-	-
	V 3	-	-	-	-
	F 3	-	-	-	-
	F 4	-	-	-	-
	H 1	-	-	-	-
	H 3	-	-	1	1
III B	K 1	-	-	-	-
	K 3	-	-	-	-
	O 1	-	-	-	-
	O 5	-	-	-	-
	S 2	-	-	-	-
	S 4	-	-	-	-
	W 1	-	-	-	-
	W 4	-	-	-	-
	W 5	-	-	-	-

SCREAM ON TOUCH

(Einzelerggebnisse)

Gruppe : Tier:	Beob.periode			ges.:
	1:	2:	3:	
I C	A 4	1	-	1
	A 5	-	-	-
	D 1	1	1	3
	D 5	1	-	2
	I 1	-	1	2
	I 2	-	1	1
	I 5	-	1	2
	J 2	-	-	-
	J 3	-	-	-
	N 4	-	1	2
	Q 3	-	-	-
	U 1	-	1	1
I D	A 3	1	-	2
	B 4	1	-	1
	E 1	-	-	-
	E 3	1	-	1
	E 4	1	-	2
	J 4	1	-	2
	M 3	-	-	1
	N 1	1	1	3
	N 2	1	1	3
	Q 4	-	-	1
	R 2	1	-	2
	R 5	-	-	-
	U 4	1	-	1
II A	L 1	1	1	2
	L 3	-	-	-
	L 5	-	-	-
	P 1	-	-	1
	P 3	-	-	-
	P 4	-	-	-
	T 1	1	1	3
	T 2	1	1	2
	T 5	-	-	1
	V 1	-	-	-
	V 2	1	1	2
	V 4	-	-	-
III A	F 1	-	1	1
	F 2	-	1	2
	F 5	-	1	2
	H 5	1	-	1
	H 4	1	-	2
	K 2	1	-	1
	K 5	-	1	2
	O 2	-	-	-
	O 4	-	1	1
	S 1	-	-	1
	S 5	-	-	-
	W 2	-	-	-
	W 3	1	-	2

Gruppe : Tier:	Beob.periode			ges.:
	1:	2:	3:	
I A	A 1	-	1	1
	B 3	-	-	-
	D 2	-	-	-
	E 2	-	-	-
	J 5	-	-	-
	M 1	-	-	-
	M 4	1	-	2
	N 3	-	-	-
	Q 2	1	-	1
	Q 5	-	-	-
	R 1	-	-	-
	U 3	-	-	-
I B	A 2	1	1	2
	B 5	1	1	3
	D 3	1	1	3
	E 5	1	1	3
	I 3	1	1	3
	J 1	1	1	3
	M 5	1	1	3
	N 5	-	-	-
	Q 1	1	-	1
	R 4	-	1	1
	U 2	1	1	3
	U 5	-	-	-
II B	L 2	1	1	2
	L 4	1	1	3
	C 2	1	1	3
	C 3	-	1	2
	C 4	-	1	2
	G 2	1	-	1
	G 5	-	1	1
	P 2	-	1	2
	P 5	-	-	-
	T 3	-	1	1
	T 4	-	-	-
	V 3	-	1	1
III B	F 3	-	-	-
	F 4	1	1	2
	H 1	-	1	2
	H 3	1	-	1
	K 1	-	-	-
	K 3	1	1	3
	O 1	1	1	3
	O 5	-	-	-
	S 2	1	1	2
	S 4	-	-	1
	W 1	-	1	2
	W 4	-	-	-
	W 5	-	-	1

CHEWING

(Einzelergebnisse)

Gruppe : Tier:	Beob.periode			ges.:
	1:	2:	3:	
I C	A 4	-	-	-
	A 5	-	-	1
	D 1	1	-	1
	D 5	-	-	1
	I 1	1	-	1
	I 2	-	-	-
	I 5	-	1	1
	J 2	-	-	1
	J 3	-	1	1
	N 4	1	1	2
	Q 3	-	-	3
	U 1	-	-	-

I D	A 3	-	-	1	1
	B 4	1	1	-	2
	E 1	-	-	-	-
	E 3	-	1	-	1
	E 4	-	-	-	-
	J 4	1	1	-	2
	M 3	-	1	1	2
	N 1	-	1	1	2
	N 2	-	1	1	2
	Q 4	-	-	-	-
	R 2	1	1	1	3
	R 5	-	-	1	1
	U 4	-	-	-	-

II A	L 1	-	1	1	2
	L 3	-	1	-	1
	L 5	1	1	-	2
	P 1	-	1	1	2
	P 3	1	1	1	3
	P 4	-	-	-	-
	T 1	1	1	1	3
	T 2	1	1	-	2
	T 5	-	1	-	1
	V 1	-	1	1	2
	V 2	-	-	1	1
	V 4	1	-	1	2

III A	F 1	1	1	1	3
	F 2	1	1	-	2
	F 5	-	1	1	2
	H 5	-	-	1	1
	H 4	-	1	1	2
	K 2	-	-	1	1
	K 5	1	1	1	3
	O 2	-	-	-	-
	O 4	-	-	-	-
	S 1	-	-	-	-
	S 5	-	1	-	1
	W 2	1	1	1	3
	W 3	1	1	1	3

Gruppe	: Tier:	Beob.periode			ges.:	
		1:	2:	3:		
I	A	A 1	-	1	-	1
		B 3	-	-	-	-
		D 2	-	-	-	-
		E 1	-	1	-	1
		J 5	-	-	1	1
		M 1	-	1	1	2
		M 4	1	1	1	3
		N 3	-	1	-	1
		Q 2	-	1	-	1
		Q 5	-	-	-	-
		R 1	1	1	1	3
		U 3	-	-	1	1

I B	A 2	-	1	1	2
	B 5	-	1	1	2
	D 3	-	1	1	2
	E 5	-	-	1	1
	I 3	-	1	-	1
	J 1	-	1	1	2
	M 5	1	1	-	2
	N 5	-	-	1	1
	Q 1	1	1	1	3
	R 4	1	1	-	2
	U 2	-	1	-	1
	U 5	-	-	1	1

II B	L 2	-	-	1	1
	L 4	1	1	1	3
	C 2	-	1	1	2
	C 3	-	-	-	-
	C 4	-	1	1	2
	G 2	-	1	1	2
	G 5	-	1	1	2
	P 2	-	1	1	2
	P 5	-	1	1	2
	T 3	-	1	1	2
	T 4	-	-	-	-
	V 3	-	-	-	-

III B	F 3	-	-	-	-
	F 4	-	1	-	1
	H 1	1	1	-	2
	H 3	-	1	1	2
	K 1	-	-	1	1
	K 3	1	1	1	3
	O 1	-	1	1	2
	O 5	-	1	1	2
	S 2	-	-	1	1
	S 4	-	-	-	-
	W 1	-	1	1	2
	W 4	-	-	-	-
	W 5	1	-	-	1

PTOSIS

(Einzelergebnisse)

Gruppe : Tier:		Beob.periode			ges.:
		1:	2:	3:	
I C	A 4	-	1	1	2
	A 5	-	1	1	2
	D 1	-	1	1	2
	D 5	1	1	1	3
	I 1	1	1	1	3
	I 2	1	1	1	3
	I 5	-	1	1	2
	J 2	-	-	-	-
	J 3	-	1	1	2
	N 4	1	1	1	3
	Q 3	-	1	1	2
	U 1	-	1	1	2
I D	A 3	-	1	1	2
	B 4	1	1	1	3
	E 1	1	1	1	3
	E 3	-	1	1	2
	E 4	-	1	1	2
	J 4	-	1	1	2
	M 3	-	1	1	2
	N 1	-	1	1	2
	N 2	-	-	-	-
	Q 4	1	1	1	3
	R 2	-	1	1	2
	R 5	-	1	1	2
	U 4	-	1	1	2
II A	L 1	-	1	1	2
	L 3	1	1	1	3
	L 5	1	1	1	3
	P 1	-	1	1	2
	P 3	-	1	-	1
	P 4	-	1	1	2
	T 1	-	-	1	1
	T 2	-	-	-	-
	T 5	-	-	1	1
	V 1	1	-	-	1
	V 2	-	-	1	1
	V 4	-	-	-	-
III A	F 1	1	1	1	3
	F 2	1	1	1	3
	F 5	-	-	1	1
	H 5	-	1	1	2
	H 4	-	1	1	2
	K 2	-	1	1	2
	K 5	-	1	1	2
	O 2	-	-	1	1
	O 4	1	1	1	3
	S 1	-	1	1	2
	S 5	-	-	1	1
	W 2	-	1	1	2
	W 3	-	-	-	-

Gruppe : Tier:		Beob.periode			ges.:
		1:	2:	3:	
I A	A 1	-	-	-	-
	B 3	-	-	-	-
	D 2	-	-	-	-
	E 2	-	-	-	-
	J 5	-	-	-	-
	M 1	-	-	-	-
	M 4	-	-	-	-
	N 3	-	-	-	-
	Q 2	-	-	-	-
	Q 5	-	-	-	-
	R 1	-	-	-	-
	U 3	-	-	-	-
I B	A 2	1	1	1	3
	B 5	-	-	1	1
	D 3	1	1	1	3
	E 5	-	1	1	2
	I 3	-	1	1	2
	J 1	-	-	-	-
	M 5	1	1	1	3
	N 5	-	1	1	2
	Q 1	-	1	1	2
	R 4	1	1	1	3
	U 2	1	1	1	3
	U 5	-	1	1	2
II B	L 2	1	1	1	3
	L 4	-	-	1	1
	C 2	1	1	1	3
	C 3	1	1	1	3
	C 4	-	1	1	2
	G 2	1	1	1	3
	G 5	-	1	1	2
	P 2	1	1	1	3
	P 5	-	1	1	2
	T 3	1	1	1	3
III B	T 4	-	1	1	2
	V 3	-	-	-	-
	F 3	1	1	1	3
	F 4	1	1	1	3
	H 1	-	1	1	2
	H 3	-	-	-	-
	K 1	1	1	1	3
	K 3	-	-	1	1
	O 1	1	1	1	3
	O 5	1	1	1	3
	S 2	-	1	1	2
	S 4	-	1	1	2
	W 1	1	1	1	3
	W 4	-	-	-	-
	W 5	-	1	1	2

EYE TWITCHING

(Einzelergebnisse)

Gruppe : Tier:		Beob.periode			ges.:
		1:	2:	3:	
I C	A 4	1	1	1	3
	A 5	1	1	1	3
	D 1	-	1	1	2
	D 5	1	1	1	3
	I 1	1	1	1	3
	I 2	1	1	1	3
	I 5	-	1	1	2
	J 2	-	-	1	1
	J 3	1	1	1	3
	N 4	1	1	1	3
	Q 3	1	1	1	3
	U 1	1	1	1	3

I D	A 3	1	1	1	3
	B 4	1	1	1	3
	E 1	-	1	1	2
	E 3	1	1	1	3
	E 4	1	1	1	3
	J 4	1	1	1	3
	M 3	1	1	1	3
	N 1	1	1	1	3
	N 2	1	1	1	3
	Q 4	1	1	1	3
	R 2	1	1	-	2
	R 5	1	1	1	3
	U 4	1	1	-	2

II A	L 1	1	1	1	3
	L 3	1	1	1	3
	L 5	1	1	1	3
	P 1	1	1	1	3
	P 3	1	1	1	3
	P 4	1	1	1	3
	T 1	1	-	-	1
	T 2	1	1	-	2
	T 5	1	1	1	3
	V 1	1	-	-	1
	V 2	1	-	1	2
	V 4	-	1	1	2

III A	F 1	1	1	1	3
	F 2	1	1	1	3
	F 5	-	-	-	-
	H 5	-	-	-	-
	H 4	1	-	1	2
	K 2	1	1	1	3
	K 5	1	1	1	3
	O 2	1	1	1	3
	O 4	-	1	1	2
	S 1	1	1	1	3
	S 5	1	1	1	3
	W 2	1	1	1	3
	W 3	1	1	-	2

Gruppe : Tier:	Beob.periode			ges.:
	1:	2:	3:	
I A	A 1	-	-	-
	B 3	-	-	-
	D 2	-	-	-
	E 2	-	-	-
	J 5	-	-	-
	M 1	-	-	-
	M 4	-	-	-
	N 3	-	-	-
	Q 2	-	-	-
	Q 5	-	-	-
	R 1	-	-	-
	U 3	-	-	-

I B	A 2	1	1	1	3
	B 5	-	-	1	1
	D 3	1	1	1	3
	E 5	1	1	1	3
	I 3	1	1	1	3
	J 1	1	1	1	3
	M 5	1	1	1	3
	N 5	1	1	1	3
	Q 1	1	1	1	3
	R 4	1	1	1	3
	U 2	1	1	1	3
	U 5	1	1	-	2

II B	L 2	1	1	1	3
	L 4	1	1	1	3
	C 2	1	1	1	3
	C 3	1	1	1	3
	C 4	-	1	1	2
	G 2	1	1	1	3
	G 5	1	1	-	2
	P 2	1	1	1	3
	P 5	1	1	1	3
	T 3	1	1	1	3
	T 4	1	1	1	3
	V 3	1	1	-	2

III B	F 3	1	1	1	3
	F 4	1	1	1	3
	H 1	1	1	1	3
	H 3	-	1	1	2
	K 1	1	1	1	3
	K 3	-	1	1	2
	O 1	1	1	1	3
	O 5	1	1	1	3
	S 2	1	-	1	2
	S 4	1	1	1	3
	W 1	1	1	1	3
	W 4	1	1	1	3
	W 5	-	-	-	-

DIARRHEA

(Einzelergebnisse)

Gruppe : Tier:	Beob.periode			ges.:	
	1:	2:	3:		
I C	A 4	-	1	1	2
	A 5	-	1	1	2
	D 1	1	1	-	2
	D 5	-	1	1	2
	I 1	-	1	1	2
	I 2	1	1	1	3
	I 5	1	1	-	2
	J 2	1	-	-	1
	J 3	1	1	1	3
	N 4	-	-	-	-
	Q 3	-	1	1	2
U 1	-	1	1	2	
I D	A 3	-	-	1	1
	B 4	-	1	1	2
	E 1	-	-	1	1
	E 3	1	1	-	2
	E 4	-	1	1	2
	J 4	1	1	1	3
	M 3	1	1	1	3
	N 1	1	1	1	3
	N 2	-	1	1	2
	Q 4	-	1	1	2
	R 2	-	1	1	2
R 5	-	1	1	2	
U 4	-	-	-	-	
II A	L 1	1	1	1	3
	L 3	1	1	1	3
	L 5	-	1	1	2
	P 1	1	1	1	3
	P 3	1	1	-	2
	P 4	-	1	1	2
	T 1	1	1	-	2
	T 2	1	1	1	3
	T 5	-	1	1	2
	V 1	1	1	1	3
	V 2	1	1	1	3
V 4	1	1	-	2	
III A	F 1	-	1	-	1
	F 2	-	1	1	2
	F 5	1	1	1	3
	H 5	1	1	1	3
	H 4	1	1	1	3
	K 2	1	1	1	3
	K 5	1	1	-	2
	O 2	-	1	1	2
	O 4	1	1	1	3
	S 1	-	1	1	2
	S 5	-	1	1	2
W 2	-	1	1	2	
W 3	1	1	-	2	

Gruppe : Tier:	Beob.periode			ges.:
	1:	2:	3:	
I A	A 1	-	-	-
	B 3	-	-	-
	D 2	-	-	-
	E 2	-	-	-
	J 5	-	-	-
	M 1	-	-	-
	M 4	-	-	-
	N 3	-	-	-
	Q 2	-	-	-
	Q 5	-	-	-
I B	R 1	-	-	-
	U 3	-	-	-
	A 2	1	-	1
	B 5	1	-	1
	D 3	-	1	1
	E 5	1	-	-
	I 3	1	1	1
	J 1	1	1	-
	M 5	-	1	1
	N 5	1	1	-
II B	Q 1	-	1	-
	R 4	-	1	1
	U 2	-	1	-
	U 5	-	1	1
	L 2	-	1	-
	L 4	-	1	1
	C 2	1	1	1
	C 3	-	1	1
	C 4	1	1	1
	G 2	-	1	-
III B	G 5	1	1	1
	P 2	1	1	1
	P 5	1	1	1
	T 3	1	1	1
	T 4	-	1	1
	V 3	-	-	-
	F 3	-	-	1
	F 4	-	1	1
	H 1	-	1	1
	H 3	1	1	1
	K 1	1	1	1
	K 3	1	1	1
	O 1	-	1	1
	O 5	-	1	1
	S 2	1	1	-
	S 4	1	1	-
	W 1	-	1	1
	W 4	-	-	-
	W 5	1	1	1

SALIVATION

(Einzelergebnisse)

Gruppe : Tier:	Beob.periode				ges.:
	1:	2:	3:		
I C	A 4	-	-	-	-
	A 5	1	1	-	2
	D 1	-	-	-	-
	D 5	1	1	1	3
	I 1	1	-	-	1
	I 2	-	-	-	-
	I 5	1	-	-	1
	J 2	-	-	-	-
	J 3	-	-	-	-
	N 4	1	1	1	3
	Q 3	1	-	-	1
	U 1	-	-	-	-

I D	A 3	-	-	-	-
	B 4	-	1	1	2
	E 1	-	-	-	-
	E 3	-	-	-	-
	E 4	-	1	-	1
	J 4	1	1	1	3
	M 3	-	-	-	-
	N 1	-	-	-	-
	N 2	1	1	1	3
	Q 4	-	-	-	-
	R 2	-	-	-	-
	R 5	1	1	1	3
	U 4	-	-	-	-

II A	L 1	1	-	-	1
	L 3	-	-	1	1
	L 5	1	1	1	3
	P 1	-	-	-	-
	P 3	1	-	-	1
	P 4	1	1	1	3
	T 1	-	-	-	-
	T 2	-	-	-	-
	T 5	-	-	-	-
	V 1	1	-	-	1
	V 2	-	-	-	-
	V 4	-	-	-	-

III A	F 1	1	1	1	3
	F 2	1	1	1	3
	F 5	-	-	-	-
	H 5	-	-	-	-
	H 4	1	1	-	2
	K 2	1	1	1	3
	K 5	1	-	-	1
	O 2	1	1	1	3
	O 4	-	-	-	-
	S 1	1	1	1	3
	S 5	1	1	1	3
	W 2	1	1	1	3
	W 3	-	-	-	-

Gruppe : Tier:	Beob.periode				ges.:
	1:	2:	3:		
I A	A 1	-	-	-	-
	B 3	-	-	-	-
	D 2	-	-	-	-
	E 2	-	-	-	-
	J 5	-	-	-	-
	M 1	-	-	-	-
	M 4	-	-	-	-
	N 3	-	-	-	-
	Q 2	-	-	-	-
	Q 5	-	-	-	-
	R 1	-	-	-	-
	U 3	-	-	-	-

I B	A 2	-	-	-	-
	B 5	-	-	-	-
	D 3	1	-	1	2
	E 5	-	-	-	-
	I 3	-	1	-	1
	J 1	-	-	-	-
	M 5	1	1	1	3
	N 5	-	-	-	-
	Q 1	1	1	1	3
	R 4	-	1	1	2
	U 2	-	1	1	2
	U 5	-	-	1	1

II B	L 2	1	1	1	3
	L 4	1	1	1	3
	C 2	1	-	-	1
	C 3	-	-	1	1
	C 4	1	1	1	3
	G 2	1	1	1	3
	G 5	-	1	-	1
	P 2	-	-	-	-
	P 5	-	-	-	-
	T 3	-	1	1	2
	T 4	-	1	1	2
	V 3	-	-	-	-

III B	F 3	-	-	-	-
	F 4	1	1	1	3
	H 1	1	1	1	3
	H 3	1	-	-	1
	K 1	-	-	-	-
	K 3	-	-	-	-
	O 1	1	1	1	3
	O 5	-	-	-	-
	S 2	-	-	-	-
	S 4	-	1	1	2
	W 1	-	1	1	2
	W 4	1	1	1	3
	W 5	-	-	-	-

LEBENS LAUF

- Holger Christoph Liermann -

- 4.6.1955 geboren in Freiburg im Breisgau als Sohn des Regierungs-
baumeisters Dipl.Ing. Hubert Liermann und der Zahnärztin
Sigrid Liermann, geb. Urban.
- 1962 - 1966 Karl - Grundschule Freiburg
- 1966 - 1974 Kepler - Gymnasium Freiburg
- 22.6.1974 Abitur
- 1974 - 1977 Studium der Humanmedizin an der Albert-Ludwig-Univer -
sität Freiburg
- 23.9.1976 Ärztliche Vorprüfung
- 1977 - 1981 Studium der Humanmedizin an der Freien Universität Berlin
- 12.4.1978 Erster Teil der Ärztlichen Prüfung
- Juli/Sept.1979 Famulatur bei den Internisten Dr.Bacia und Dr.Kater in
Berlin
- Jan.-Juni 1980 Experimenteller Teil der Promotionsarbeit im Institut
für Arzneimittel des Bundesgesundheitsamtes zu Berlin
bei Prof.Dr.med.G.Stille
- 22.8.1980 Zweiter Teil der Ärztlichen Prüfung
- Okt.80-Okt.81 Praktisches Jahr in Berlin :
Chirurgie bei Prof.Dr.Weber(Rud.Virchow-Krankenhaus)
Dermatologie bei Prof.Dr.Stüttgen(")
Innere Med. bei Dr.Kulow (Urban-Krankenhaus)
- 13.10.1981 Dritter Teil der Ärztlichen Prüfung - schriftlich
- 3.12.1981 Dritter Teil der Ärztlichen Prüfung - mündlich
- 8.12.1981 Approbation als Arzt

- 1.3. - 30.9.82 Assistenzarzt der Urologischen Abteilung des
Franziskus-Krankenhauses Berlin
(Chefarzt Prof.Dr.Kollwitz)
- seit 1.10.82 Wissenschaftlicher Mitarbeiter der Urolo -
gischen Klinik im Universitätsklinikum
Steglitz der Freien Universität Berlin /
Chefarzt : Prof.Dr.Brosig , seit Februar 84
Prof.Dr.Jonas

